

Departement für Pferde, Abteilung Anästhesiologie
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. med. vet. Anton Fürst

Arbeit unter Leitung von Dr. med. vet. PhD Simone Ringer

Medetomidin versus Romifidin „Constant Rate Infusion“ (CRI) während Isofluran Anästhesie beim Pferd

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

Saskia von Rotz

Tierärztin
aus Steinheim, Deutschland

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. Dr. med. vet. Regula Bettschart-Wolfensberger, Referentin

Prof. Dr. med. vet. Nicole Borel, Korreferentin

Zürich 2013

Meiner Familie

Inhalt

1. Zusammenfassung	1
2. Summary	2
3. Einleitung und Zielsetzung	3
4. Literaturübersicht	5
4.1. Probleme und Komplikationen im Rahmen der Pferdeanästhesie	5
4.1.1. Die generelle Problematik des Pferdes unter Allgemeinanästhesie	5
4.1.2. Kardiovaskuläre Depression	6
4.1.3. Respiratorische Depression	7
4.2. Postoperative Komplikationen	8
4.2.1. Myopathien	8
4.2.2. Neuropathien	9
4.2.3. Das Risiko der Aufwachphase	10
4.3. Möglichkeiten zur Optimierung der Pferdeanästhesie	11
4.4. Balanced Anaesthesia	14
4.4.1. Die Vorteile	14
4.4.2. Verschiedene Protokolle	14
4.4.2.1. Alpha2-Agonisten	15
4.4.2.1.1. Medetomidin Infusion	15
4.4.2.1.2. Romifidin Infusion	16
4.4.2.2. Ketamin Infusion	16
4.4.2.3. Lidokain Infusion	17
4.4.2.4. Opioid Infusionen	17
4.4.2.5. Andere Infusionen	18
4.5. Grundsätzliche Eigenschaften von Alpha2-Agonisten	19
4.5.1. Wirkmechanismus	19
4.5.2. Sedative Wirkung	20
4.5.3. Analgetische Wirkung und MAC-Reduktion	21
4.5.4. Kardiovaskuläre Nebenwirkungen	22
4.5.5. Respiratorische Nebenwirkungen	23
4.5.6. Ataxie	25
4.5.7. Weitere Nebeneffekte	25

5.	Material und Methoden	27
5.1.	Verwendete Pferde.....	27
5.2.	Vorbereitung der Pferde	27
5.3.	Prämedikation	28
5.4.	Anästhesie- Einleitung	28
5.5.	Anästhesie- Unterhalt.....	29
5.6.	Anästhesievertiefung.....	30
5.7.	Anästhesieführung und -beurteilung.....	30
5.8.	Messung der kardiovaskulären Parameter	30
5.9.	Messung der respiratorischen Parameter.....	31
5.10.	Blutgasproben	32
5.11.	Entnahme weiterer Blutproben	32
5.12.	Die Aufwachphase.....	33
5.13.	Statistik.....	34
6.	Ergebnisse	35
6.1.	Gruppeneinteilung	35
6.2.	Durchgeführte Operationen.....	36
6.3.	Operationslagerung und Anästhesiedauer	36
6.4.	Anästhesieüberwachung	37
4.4.1.	Kardiovaskuläre Parameter	37
4.4.1.1.	Herzfrequenz.....	37
4.4.1.2.	Mittlerer arterieller Blutdruck.....	39
4.4.1.3.	Kardialer Index.....	41
6.5.	Anästhetika	42
6.5.1.	Endexpiratorische Isofluranwerte.....	42
6.5.2.	Intraoperative Anästhesievertiefung mit Ketamin und Thiopental.....	43
6.6.	Blutgasanalyse und PH	44
6.7.	Weitere Blutwerte	44
6.8.	Aufwachphase.....	46
6.8.1.	Zeit bis zum Stand.....	46
6.8.2.	Aufwach-Score und VAS	46

7.	Diskussion.....	48
7.1.	Studienabbruch nach 27 Pferden.....	48
7.2.	Vergleich der kardiovaskulären Parameter	51
7.3.	MAC-Reduktion.....	52
7.4.	Vergleich der Blutgaswerte	53
7.5.	Vergleich weiterer Blutwerte	54
7.6.	Verabreichung von Ketamin- und Thiopental Boli	55
7.7.	Aufwachphase.....	55
8.	Zusammenfassung	57
9.	Literaturverzeichnis	58
10.	Danksagungen
11.	Lebenslauf

1. Zusammenfassung

Ziel der Studie war es, Romifidin im Rahmen einer „balanced anaesthesia“ (BA) während Isoflurananästhesie mit Medetomidin bezüglich der kardiopulmonären Nebenwirkungen, Isofluranverbrauch und Qualität der Aufwachphase zu vergleichen. Die Pferde wurden randomisiert in die Gruppen Medetomidin (M; n=14) und Romifidin (R; n=13) eingeteilt. Alle Pferde wurden mit intravenösem (IV) Acepromazin prämediziert und danach mit Medetomidin oder Romifidin sediert. Die Anästhesie wurde mit Ketamin/Diazepam IV eingeleitet und danach mit Isofluran in Luft/O₂ kombiniert mit einer Medetomidin oder Romifidin CRI aufrechterhalten. Alle Anästhesien wurden durch dieselbe geblindete Anästhesistin durchgeführt. Die kardiopulmonären Variablen wurden überwacht, die Aufwachphase bewertet. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei beiden kam es zu einem signifikanten Anstieg der Herzfrequenz und kardialen Indexes über die Zeit. Der mittlere arterielle Blutdruck war in beiden Gruppen am höchsten bei Minute 10 und somit signifikant höher als bei Minute 20 bis 120. Der Base Excess und die Blutglukose zeigten bei beiden Gruppen eine Erhöhung im Lauf der Zeit. Die Aufwachphase zeigte keine signifikanten Unterschiede. In beiden Gruppen kam es vermehrt zu kardiovaskulären Problemen. Die intravenöse Verwendung von Acepromazin könnte dazu geführt haben. Hierzu, und um eine Aussage zu treffen ob Romifidin BA eine Alternative zu Medetomidin BA ist braucht es weitere Untersuchungen.

2. Summary

The aim of this study was to compare romifidine- versus medetomidine-isoflurane balanced anaesthesia (BA) in terms of cardiopulmonary effects, isoflurane requirements and quality of recovery. Twenty-seven horses were randomly assigned into the treatment group's medetomidine (n= 14) and romifidine (n= 13). Immediately after premedication with intravenous (IV) acepromazine, IV sedation with either medetomidine or romifidine was started. Induction of anaesthesia was with ketamine and diazepam IV. Maintenance of anaesthesia followed with isoflurane in O₂ /air combined with a CRI of either medetomidine or romifidine. All anaesthesia's were performed by the same, blinded anaesthetist. Cardiopulmonary variables were monitored repeatedly during anaesthesia and recovery was scored. No significant differences were observed between the groups regarding cardiopulmonary function, isoflurane requirements and quality of recovery. However, with both treatments a significant increase in heart rate, cardiac index, base excess and blood glucose was observed over time. The mean arterial blood pressure was highest 10 minutes after induction of anaesthesia. Independently of treatment, cardiovascular complications were observed more frequently than expected. This might be attributed to the use of intravenous acepromazine before anaesthesia. To proof this, and to make a statement if romifidine BA is a good alternative to medetomidine BA, further investigations are needed.

3. Einleitung und Zielsetzung

Im Vergleich zu anderen Tieren ist das Anästhesierisiko beim Pferd erhöht und wir sehen auch unter Klinikbedingungen eine erhöhte Morbidität und Mortalität. Dies aus verschiedenen Gründen.

Generell gilt, dass Pferde nicht dafür konzipiert wurden über längere Zeit zu liegen. Vor allem die Rückenlage und langes Liegen auf einer Seite sind eine Herausforderung für den Pferdeorganismus. Negative Einflüsse auf das kardiorespiratorische System und ein daraus resultierendes erhöhtes Risiko für Myo- und Neuropathien sind die Folge.

Des Weiteren führen die Nebenwirkungen von Anästhetika ebenfalls zu einer Verschlechterung der Situation. Hier sind vor allem die Inhalationsanästhetika zu nennen, welche ausgeprägte Nebenwirkung auf das Herzkreislaufsystem sowie auf den Atemapparat haben.

Auch die Aufwachphase ist entscheidend für Erfolg oder Misserfolg einer Anästhesie und rückwirkend natürlich auch für die vorherige Operation. Schon im Laufe der Anästhesie können wir den Grundstein für eine gute Aufwachphase setzen.

Daher ist es von äusserster Wichtigkeit die negativen Nebeneffekte der Allgemeinanästhesie so gering wie möglich zu halten.

Durch die kombinierte Verabreichung von Anästhetika, Sedativa, Analgetika und Muskelrelaxantien („balanced anaesthesia“) können wir die Dosis des Inhalationsgases minimieren und somit auch dessen Nebenwirkungen. Ausserdem erreichen wir eine Optimierung der peri- und postoperativen Analgesie, verbesserte intraoperative kardiopulmonale Werte und haben einen positiven Effekt auf die Aufwachphase.

Es können hierzu verschiedene Medikamente, wie zum Beispiel der $\alpha 2$ -Agonist Medetomidin benutzt werden. Bereits in vielen Studien und im täglichen Gebrauch im Tierspital Zürich konnte die ausgezeichnete Wirkung von Medetomidin als Bestandteil einer „balanced anaesthesia“ beobachtet werden.

Ein weiterer $\alpha 2$ -Agonist welcher für die Anwendung für die „balanced Anaesthesia“ in Frage kommt, ist das Romifidin. Viele Untersuchungen am sedierten Pferd zeigten, dass sich die Pferde im Vergleich zu Sedierungen mit anderen $\alpha 2$ -Agonisten weniger ataktisch bewegten. Gerade dieser Umstand macht Romifidin im

Hinblick auf die Aufwachphase interessant. Ausserdem ist Romifidin im Gegensatz zu Medetomidin lizenziert für das Pferd.

Ziel unserer Arbeit war es, Romifidin im Rahmen einer „balanced anaesthesia“ während Isoflurananästhesie bei klinischen Patienten mit Medetomidin bezüglich der kardiovaskulären Nebenwirkungen und der MAC-Reduktion zu vergleichen. Ausserdem verglichen wir die Aufwachphasen der Gruppen Medetomidin und Romifidin in ihrer Qualität und Dauer.

4. Literaturübersicht

4.1. Probleme und Komplikationen im Rahmen der Pferdeanästhesie

4.1.1. Die generelle Problematik des Pferdes unter Allgemeinanästhesie

Generell ist langes, einseitiges Liegen für Pferde nicht arttypisch. Die meisten Pferde liegen nur etwa 10-20 % der Zeit und legen sich in ungewohnter Umgebung auch für 24 Stunden und länger nicht hin (McGreevy et al., 2004; Houpt, 1980).

Dadurch ergeben sich natürlich Schwierigkeiten, wenn Pferde für Operationen für teilweise sehr lange Zeit auf einer Seite gelagert werden. Vor allem die Rückenlage, welche ein Pferd normalerweise nie einnimmt birgt grosse Probleme, wie negative Einflüsse auf das Herzkreislaufsystem und den Atemapparat (Stegmann und Littlejohn, 1987; Day et al., 1995). Ausserdem ist die Prävalenz von Myo- und Neuropathien erhöht (Steffey et al., 1977; Schatzmann und Girard, 1984; Grandy et al., 1987; Klein, 1990; Duke et al., 2006).

Hinzu kommen die Nebenwirkungen der Anästhetika. Hier ist unter anderem das Inhalationsanästhetikum Isofluran zu nennen, welches ausgeprägte dosisabhängige kardiorespiratorische Nebenwirkungen hervorruft.

Isofluran führt zu einer dosisabhängigen Hypotension, welche sekundär zu einer peripheren Vasodilatation entsteht (Steffey und Howland, 1980; Steffey et al., 1987). Diese Hypotension und die Minderdurchblutung der Muskulatur führen sekundär zu ischämischen Muskelschäden und können sich daher negativ auf die Aufwachphase auswirken (Grandy et al., 1987).

Des Weiteren hat Isofluran eine dämpfende Wirkung auf das respiratorische System und fördert somit das Entstehen von Hyperkapnie. Es kommt dosisabhängig zu einer tiefen Atemfrequenz und einem erhöhten Atemzugvolumen. Dieser Effekt wird bei zunehmender Verabreichungsdauer verstärkt (Brosnan et al., 2001).

Johnston et al. evaluierten 2002 die perioperative Mortalität von 41'824 Pferdeanästhesien welche sie über 6 Jahre dokumentiert hatten. Es zeigte sich, dass 1,9 % der Pferde bis zum 7. Tag verstarben. Bei 33 % der verstorbenen Pferde kam es zum Herzstillstand oder postoperativem kardiovaskulären Kollaps. Weitere 32 % verstarben auf Grund von Frakturen und Myopathien. Dies geschah vor allem im Rahmen der Aufwachphase und zeigt, wie elementar dieser Abschnitt der

Pferdeanästhesie ist. Respiratorische Komplikationen welche zum Tod des Patienten führten kamen bei 3,7 % der Pferde vor.

Eine aktuellere Studie von Bidwell et al. aus dem Jahre 2007 stellte eine signifikant tiefere Todesrate als die vorhergehenden Studien fest. Sie evaluierten retrospektiv während 5 Jahren 17'961 Pferdeanästhesien. Bei den durchgeführten Eingriffen handelte es sich zum Grossteil um elektive Operationen (keine Kolikoperationen). In direktem Bezug auf die Anästhesie lag die Mortalitätsrate bei 0,12 %. Dieser Wert erhöhte sich in den folgenden 7 Tagen auf 0,24 % durch später euthanasierte oder gestorbene Pferde. Die aufgetretenen Komplikationen welche zum Tod der Pferde führten waren, Herzstillstand während der Anästhesie, Frakturen während der Aufwachphase sowie Neuro- und Myopathien.

4.1.2. Kardiovaskuläre Depression

Nach der Verabreichung der meisten Sedativa, Beruhigungsmittel und Anästhetika kommt es zu einer negativen Beeinflussung des kardiovaskulären Systems und der kardiovaskulären Funktionen (Muir und Hubbell, 2009). Hier ist vor allem die Hypotension zu nennen, welche wahrscheinlich eine der Hauptursachen des erhöhten Anästhesierisikos beim Pferd ist (Taylor und Clarke, 2007).

Wie schon erwähnt führen die meisten Anästhetika zu einer kardiovaskulären Depression und damit verbunden zu einem Abfall des Blutdrucks. Vor allem die Inhalationsanästhetika wie zum Beispiel das Isofluran führen dosisabhängig zu Vasodilatation und Hypotonie und damit zu einer reduzierten Durchblutung der Muskulatur, was wiederum die Entstehung von Myopathien begünstigt (Steffey und Howland, 1980).

Grandy et al. zeigten 1987 eine direkte Korrelation zwischen Hypotonie und damit verbundener verminderter Perfusion und dem Auftreten von postanästhetischen Myopathien. Sie demonstrierten dass es nach 3,5 - 4 stündigen Halothananästhesien von 6 gesunden Pferden und einem mittleren arteriellen Blutdruck von 50 - 65 mmHg zu deutlich erhöhten Blutlaktat- und Serumenzymwerten (CK und AST) kam. Ausserdem hatten alle 6 Pferde Muskeldysfunktionen und 3 Pferde mussten auf Grund hochgradiger Lahmheit euthanasiert werden.

Die Aktivierung des Sinusknotens, und damit auch die Herzfrequenz werden über das autonome Nervensystem reguliert (Hamlin et. al., 1972).

Der Nervus Vagus welcher der grösste Nerv des parasympathischen Systems ist, beeinflusst die Aktivität des Sinus- und des Atrioventrikularknotens (Berne und Levy, 2001).

Eine erhöhte parasympathische Aktivität führt über einen erhöhten vagalen Tonus zu Bradykardie, erniedrigter myokardialer Kontraktilität und einer Dilatation der Koronargefässe (Muir und Hubbell, 2009).

Dieser Effekt ist beim Pferd unter Allgemeinanästhesie keine Seltenheit und kann zu einem erniedrigten Herzauswurf und Hypotension führen (Taylor und Clarke, 2007). Auch nach der Verabreichung von $\alpha 2$ -Agonisten kann es durch eine erhöhte parasympathische Aktivität zur Bradykardie kommen. Ausserdem begünstigen $\alpha 2$ -Agonisten das Auftreten von AV-Blöcken zweiten Grades (Kerr et al., 1972; Wagner et al., 1991; England et al., 1992; England und Clarke, 1996).

Des Weiteren haben auch eine unphysiologische Lagerung des Pferdes, bestehende Grundprobleme (wie zum Beispiel Endotoxämie oder Kolik) und intraoperativer Blutverlust einen negativen Einfluss auf den Blutdruck (Muir und Hubbell, 2009).

4.1.3. Respiratorische Depression

Bei Pferden kann es durch die Anästhesie und die Lagerung zu einer Hypoxie kommen (Taylor und Clarke, 2007).

Durch die Lagerung des Pferdes während der Anästhesie, vor allem in Rückenlage kommt es zu einer Kompression der unteren Lungenfelder. Dies entsteht vor allem durch das abdominale Gewicht welches auf das Zwerchfell drückt und ist ausgeprägter bei grossen/schweren Pferden.

Das Blut welches durch die komprimierten, schlecht ventilierten Lungen fliesst wird nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt und führt zu einem Ventilations/Perfusions Missverhältnis und somit zu einer Hypoxie (Taylor und Clarke, 2007).

Des Weiteren führen die verwendeten Anästhetika zu einer Dämpfung des Atemzentrums im Gehirn. Damit verbunden kommt es zu einer Beeinträchtigung des aktiven Atemprozesses (Muir und Hubbell, 2009).

Hall et al. zeigten 1968, dass der Effekt der Hypoxie und Hyperkarbie, verursacht durch eine Dämpfung des Atemzentrums durch die Anästhetika und die Lagerung, ausgeprägter in Rückenlage als in Seitenlage zum Vorschein kommt.

Auch Steffey et al. zeigten 1977, dass Pferde während Halothananästhesie in Rückenlage tiefere PaO_2 Werte aufweisen als Pferde mit ähnlicher Atemfrequenz in Seitenlage.

Weitere Ursachen für das Auftreten von arterieller Hypoxie sind Hypoventilation, tiefe inspiratorische Sauerstoffkonzentrationen, intrapulmonale Shunts und ein erniedrigter Herzauswurf (Muir und Hubbell, 1991).

Auch eine Hyperkapnie wird häufig beobachtet. Durch das verringerte Atemzugvolumen kommt es zu einer Anreicherung von CO_2 . Die Hyperkapnie ist ausserdem ausgeprägter bei Pferden welche in Rückenlage positioniert werden und verschlimmert sich im Verlauf der Anästhesie (Steffey et al., 1977).

Die Hyperkapnie führt zu einer respiratorischen Azidose. Dies kann zu einer Sympathikusstimulation führen und damit zumindest theoretisch zu einem erhöhten Risiko für Herzarrhythmien. Trotz allem erzeugt die Azidose die bei einer Pferdeanästhesie entsteht selten klinische Probleme. Es kann sogar bei erhöhten CO_2 Spannungen zu einer Verbesserung des Herzauswurfes und damit auch des Blutdruckes kommen (Wagner et al., 1990; Khanna et al., 1995).

4.2. Postoperative Komplikationen

4.2.1. Myopathien

Beim Pferd sind postoperative Myopathien auch für eine erhöhte Morbidität und Mortalität nach der Anästhesie verantwortlich (Johnston et al., 2002). Auch wenn die ersten Zeichen erst während oder nach der Aufwachphase gesehen werden, ist der Schaden bereits während der Anästhesie entstanden.

Häufig sieht man Myopathien bei grossen, gut bemuskelten Pferden nach langen Anästhesien. Augenscheinlich wird die Myopathie wenn das Pferd versucht aufzustehen bzw. bis zu einige Stunden nach dem Aufstehen. Die Myopathie entsteht primär dort, wo die Muskeln auf dem Operationstisch lagern. Daher ist nach seitlicher Operationslagerung häufig der M.Triceps und nach Rückenlage die

Glutealmuskulatur betroffen (Dietz und Huskamp, 1999). Die Symptome reichen von einer leichten Lahmheit bis zum Festliegen des Pferdes. Die betroffenen Muskeln sind hart, geschwollen und schmerzhaft. Auch Schwitzen, erhöhte Atemfrequenz und Unruhe werden häufig beobachtet (Taylor und Clarke, 2007).

Die Ursache dieser postoperativen Myopathie ist eine ischämische Schädigung der Muskulatur welche während der Anästhesie schlecht durchblutet wurde. Vor allem die Kombination aus tiefem Blutdruck, erhöhtem Druck auf die Muskulatur und eine verringerte venöse Drainage führen zu der genannten Problematik (Grandy et al., 1987; Duke et al., 2006).

4.2.2. Neuropathien

Neuropathien kommen weniger häufig vor als Myopathien. Sie können aber unter ähnlichen Umständen entstehen und auch einige Myopathien haben zweifelsohne eine neurologische Komponente.

Auch Neuropathien werden erst im Verlauf der Aufwachphase bemerkt wenn das Pferd versucht aufzustehen.

Die klinischen Symptome hängen vom betroffenen Nerven ab. Betroffen sind häufig der Nervus Radialis und auch der Nervus Femoralis. Hier kann es durch eine ähnliche klinische Symptomatik mitunter schwierig sein, die Neuropathie von einer Myopathie zu unterscheiden (Taylor und Clarke, 2007).

Ebenfalls kann durch den Verschluss des Halfters Druck auf den Nervus Facialis entstehen und dadurch eine Lähmung des innervierten Bereiches auftreten.

Durch Überstreckung des Halses in Rückenlage, und der damit verbundenen Überdehnung des Nervus Recurrens kann es zu einer Larynxparalyse kommen (Abrahamsen et al., 1990).

Selten können postoperativ auch Rückenmarksdegenerationen wie zum Beispiel die Myelomalazie augenscheinlich werden. Verdächtig sind Symptome wie Paraplegie, Verlust des Tiefenschmerzes der Hintergliedmassen und Verlust des analen Tonus. Definitive Diagnosen können nur postmortem gestellt werden. Die Läsionen können durch eine beeinträchtigte Perfusion und Oxygenation des Rückenmarks während der Anästhesie entstehen (Muir und Hubbell, 2009).

4.2.3. Das Risiko der Aufwachphase

Nebst dem sofortigen Effekt der Anästhesiemedikamente auf das Herzkreislaufsystem und den Respirationsapparat, entstehen viele Probleme beim Pferd während der Aufwachphase.

Da Pferde Fluchttiere sind, versuchen sie häufig aufzustehen bevor sie eigentlich dazu bereit sind. Sie befinden sich in einer ungewohnten Umgebung und haben unter Umständen Schmerzen von dem vorherigen Eingriff. Dazu kommen Anästhetika induzierte Ataxien und potentielle Myo- und Neuropathien.

Dadurch kann es zu selbst zugefügten Verletzungen kommen. Diese sind ein ernsthaftes Problem in der Aufwachphase des Pferdes. Die Häufigkeit des Auftretens und deren Schwere hängen von der Grösse des Pferdes, des Temperamentes und der Art und Dauer der Operation ab (Taylor und Clarke, 2007).

Aber auch die Art und Ausstattung der Aufwachbox spielen eine Rolle.

Eine beträchtliche Anzahl an Todesfällen nach der Anästhesie entsteht durch Frakturen der Extremitäten.

In der von Johnston et al. im Jahre 2002 durchgeführten Studie konnte demonstriert werden, dass die Todesursache der insgesamt 1,9 % verstorbenen Pferde zu 25,6 % auf Frakturen zurückzuführen war.

4.3. Möglichkeiten zur Optimierung der Pferdeanästhesie

Wie schon erwähnt ist eine allgemeine Anästhesie immer eine Belastung für das Pferd. Viele Organsysteme werden direkt oder indirekt durch die Anästhesie beeinflusst. Daher kann man grundsätzlich sagen, dass je kürzer die Anästhesiedauer desto besser (Young und Taylor, 1993). Dies ist aber je nach Operation nicht immer möglich. Daher ist es von äusserster Wichtigkeit die Unterstützung der Organe zu gewährleisten sowie die äusseren Umstände so optimal wie möglich zu gestalten.

Dazu gehört während der Anästhesie ein gutes Monitoring des Patienten um Änderungen der Vitalparameter schnell festzustellen und dementsprechend handeln zu können.

Viele Monitore sind heutzutage nicht mehr aus dem Pferdeoperationssaal wegzudenken.

Zur Überwachung der Atmung sind es z.B. der Apnoe-Monitor, das Pulsoxymeter, die O₂- und CO₂-Messung im Atemgas und die Blutgasanalyse. Für das Monitoring der Herzkreislaufparameter werden häufig das EKG, die nichtinvasive- oder die invasive (intraarterielle) Blutdruckmessung genutzt.

Der aussagekräftigste „Monitor“ ist aber grundsätzlich der oder die Anästhesist/IN selber. Durch Beobachtung der Augenreflexe des Pferdes und des klinischen Zustandes kann der Anästhesiegrad sehr gut beurteilt werden. Güdel ermittelte 1920 eine Beschreibung der Anästhesiestadien während einer Aethernarkose beim Humanpatienten. Seine Beschreibungen beruhten auf klinischen Anzeichen, Muskeltonus, Atemmuster und Augenzeichen wie Bulbusstellung und Pupillengrösse. Die Einteilung der Anästhesiestadien von Güdel ist jedoch durch den Gebrauch von Dissoziativanästhetika in Kombination mit einem Muskelrelaxans beim Pferd nur noch bedingt anwendbar (Otto und Deegen, 1994).

Auch schon präventiv kann einiges getan werden um die Ausgangslage des Patienten zu verbessern.

Durch schonende Lagerung des Patienten kann grosser Einfluss auf die anschliessende Aufwachphase genommen werden. Beispielweise kann bei einem Pferd in Rückenlage durch ein leichtes Abkippen des Operationstisches in kaudaler Richtung ein erhöhter Druck auf das Zwerchfell durch abdominale Organe reduziert

werden. Somit erreicht man eine verbesserte Ventilation der Lungenfelder und reduziert eventuell das Auftreten von Hypoxämien (Taylor und Clarke, 2007).

Auch die Polsterung des Operationstisches ist wichtig, da somit übermässiger Druck auf Muskelgruppen, Knochenvorsprünge und Nerven reduziert werden kann. Das Pferdengewicht sollte gleichmässig auf die Oberfläche verteilt werden und das Pferd darf keinen direkten Kontakt zum Operationstisch haben (Muir und Hubbell, 2009).

Dies ist wichtig um eine gute Durchblutung der Muskulatur zu erreichen und um Myo- und Neuropathien vorzubeugen.

Eine verbesserte Kreislauffunktion und somit auch eine bessere Perfusion des Gewebes erreicht man beispielsweise auch durch Infusionstherapie (z.B. Ringer Laktat). Somit können präoperative Flüssigkeitsdefizite und ein intraoperativer Flüssigkeitsverlust (Blut, Urin) ausgeglichen und der Kreislauf stabilisiert werden.

Auch Dobutamininfusionen (0.25 - 5.0 µg/kg/min) werden häufig genutzt um den Herzauswurf zu erhöhen und damit für eine bessere Hämodynamik zu sorgen. Dobutamin ist ein β_1 -adrenerger Agonist welcher dosisabhängig die Herzkontraktilität erhöht. Somit hat Dobutamin eine positiv inotrope Wirkung und erhöht dadurch den Herzauswurf und den arteriellen Blutdruck (De Vries et al., 2009). Weitere Inotropika welche als Infusion benutzt werden können sind Dopamin, Ephedrin, Dopexamin, Phenylephrin und Noradrenalin (Grandy et al., 1989; Gasthuys et al., 1991; Young et al., 1997; Taylor und Clarke, 2007).

Wie schon beschrieben werden zur Allgemeinanästhesie von Pferden häufig Inhalationsanästhetika benutzt. Diese führen zu einer ausgeprägten kardiorespiratorischen Depression (Steffey und Howland, 1980). Um diesen Effekt zu reduzieren ist unter Anderem eine sogenannte „balanced-anaesthesia“ indiziert. Darunter versteht man eine parallel zu der Inhalationsanästhesie verabreichte Infusion mit Medikamenten, welche eine Reduktion von Inhalationsanästhetika herbeiführen (das heisst der MAC Wert wird gesenkt).

Als Agenzien können Opioide, Ketamin, α_2 -Agonisten oder Lidocain verwendet werden. Speziell genannt werden sollte der α_2 -Agonist Medetomidin. Obwohl Medetomidin in der Schweiz nicht für das Pferd zugelassen ist, erzielt man sehr gute Ergebnisse mit dessen Verwendung (Kalchofner et al., 2006; Ringer et al., 2007). Es besitzt eine potente Wirkung und einen ausgeprägten Spareffekt auf Inhalationsanästhetika. Desweiteren kumuliert es nicht und die Pferde zeigen eine rasche und ruhige Aufwachphase.

Während der Aufwachphase ist eine ruhige, gut ausgestattete Aufwachbox und eine intensive Beobachtung des Pferdes wichtig, um mögliche Probleme früh zu bemerken.

Ausserdem kommt der Nachsedation nach dem Verbringen des Pferdes in die Aufwachboxe eine grosse Bedeutung zu, da der angeborene Fluchtreflex des Pferdes so gedämpft wird und die Pferde somit meist ruhiger und kontrollierter aufstehen (Santos et al., 2003). Hierzu sind vor allem $\alpha 2$ -Agonisten wie zum Beispiel Romifidin geeignet, welche eine gute Sedation gewährleisten und gleichzeitig wenig Ataxien hervorrufen.

Santos et al. untersuchten 2003 den Effekt von $\alpha 2$ -Agonisten während der Aufwachphase nach einer Isoflurananästhesie. Sie fanden heraus, dass die einmalige Gabe von $\alpha 2$ -Agonisten nach einer Isoflurananästhesie zu qualitativ besseren Aufwachphasen führte, ohne dass es zu signifikanten kardiorespiratorischen Nebeneffekten kam.

4.4. Balanced Anaesthesia

Laut Pschyrembel (2003), spricht man von einer „Balanced“ Anästhesie bei einem kombinierten Einsatz von Anästhetika, Sedativa, Analgetika und Muskelrelaxantien. Durch deren Verwendung in geringen Dosen, können die Vorteile der einzelnen Substanzen unter Minimierung der Nebenwirkungen genutzt werden. Neuere Definitionen sprechen von einer Optimierung der intra- und vor allem postoperativen Analgesie.

Diese Medikamente sollten wenn möglich wenig Nebenwirkungen auf Herz, Kreislauf und Atmung haben, eine gute analgetische Wirkung zeigen, keine Spiegelschwankungen aufweisen und wenig negative Effekte auf die Aufwachphase haben.

4.4.1. Die Vorteile

Pferde werden für längere operative Eingriffe üblicherweise mit Inhalationsanästhetika in Anästhesie gehalten. Durch die dosisabhängige kardiopulmonäre Depression der Inhalationsanästhetika ist die Mortalität in Zusammenhang mit Pferdeanästhesien relativ hoch (Grosenbaugh und Muir, 1998; Johnston et al., 2002). Auch wird eine Hyperalgesie durch Inhalationsanästhetika nicht verhindert und die analgetische Wirkung ist per se schlecht. Durch die zusätzliche Gabe von Analgetika ist es möglich die Menge an Inhalationsanästhetika zu reduzieren und damit die Sicherheit der Anästhesie zu verbessern. Ausserdem kann somit die Analgesie und möglicherweise auch die Aufwachphase verbessert werden.

4.4.2. Verschiedene Protokolle

Es wurden verschiedene Medikamente als „constant rate infusion“ (CRI), das heisst kontinuierliche Infusion zusammen mit Inhalationsanästhetika beschrieben.

4.4.2.1. Alpha2-Agonisten

4.4.2.1.1. Medetomidin Infusion

Eine Studie von Bettschart- Wolfensberger et al. (2001) zeigte, dass der MAC von Desfluran durch die gleichzeitige Gabe von Medetomidin (3.5 µg/kg/h) reduziert werden konnte.

Die Ponys wurden mit Medetomidin (7 µg/kg IV) sediert und mit Ketamin eingeleitet (2 mg/kg IV). Die kardiopulmonären Werte blieben während der Desflurananästhesie stabil und die Ponys standen nach Einstellen der Inhalationsanästhesie und der Medetomidininfusion nach 5,8 bis 26 Minuten auf. Die Aufwachphase wurde mit gut bis sehr gut beurteilt.

Auch in der Dissertation von Neges (2003) konnte der positive Effekt von Medetomidin als CRI während der Isofluran Inhalationsanästhesie im Vergleich zur reinen Isoflurananästhesie bei klinischen Patienten aufgezeigt werden. Die Pferde mit Medetomidin CRI brauchten signifikant kleinere Dosen an Isofluran und zeigten eine tiefere und stabilere Herzfrequenz. Auch der Dobutaminbedarf war signifikant geringer als bei Pferden welche nur Isofluran erhielten. Insgesamt wurden die Anästhesien der Pferde welche eine Medetomidin CRI erhielten als einfacher zu kontrollieren und stabiler beurteilt. Pferde ohne Medetomidin CRI brauchten signifikant mehr Thiopentalinjektionen, weil sie plötzliche Abwehrbewegungen in Folge chirurgischer Stimulation zeigten.

Kalchofner et al. (2006) konnten an 300 Pferden die Wechselwirkungen von einer Medetomidin CRI während Isofluran Inhalationsanästhesie dokumentieren. Hier zeigte sich, dass die zusätzliche Applikation von einer Medetomidin CRI (3,5 mg/kg/h) zu deutlich besseren Aufstehphasen führte. Die Qualität der Aufwachphase wurde bei 299 Pferden als exzellent bis gut beurteilt. Auch die Kreislauffunktion wurde als durchschnittlich gut bewertet.

4.4.2.1.2. Romifidin Infusion

Laut Kuhn et al. (2004) führt die Verabreichung einer konstanten Romifidininfusion während Isoflurananästhesie (18 µg/kg/h) zu einer signifikanten Reduktion des Isofluranverbrauchs. Ausserdem kam es in der Gruppe der Pferde welche Romifidin erhielten zu einer geringeren Beeinflussung der kardiovaskulären Parameter.

Eine Studie von Devisscher et al. (2010) hingegen konnte bei einer Verabreichung von 40 µg/kg/h Romifidin keinen Anästhetika sparenden Effekt nachweisen. Es bedarf weiterer Untersuchungen um zu eruieren ab welcher Dosis der Effekt der Inhalationsanästhetikareduktion beobachtet werden kann.

4.4.2.2. Ketamin Infusion

Ketamin wurde in den letzten Jahren häufig bei Pferdeanästhesien als Infusion zusätzlich zur Inhalationsanästhesie verwendet.

Plasmakonzentrationen von Ketamin über 1 µg/ml konnten den MAC von Halothan reduzieren und führten darüber hinaus zu einem signifikant erhöhten Herzauswurf und damit zu einer verbesserten Hämodynamik. Die längere Verabreichung (>2 Stunden) von dem Razemat (R-/S-) Ketamin führt jedoch zu der Bildung von Norketamin, einem aktiven Metaboliten des Ketamins. Ausserdem kommt es zu einer Ansammlung von Ketamin im Muskel- und Fettgewebe. Dies führt zu schlechteren Aufwachphasen mit Muskeltremor und Festigkeit, Krämpfen und Ataxie (Muir und Sams, 1992).

In der Humanmedizin konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zum R-/S- Ketamin die Gabe von S- Ketamin mit weniger Nebenwirkungen verbunden ist (Doenicke et al., 1992). Larenza et al. (2009) untersuchten die Wirkung von S- Ketamin im Vergleich zu R-/S- Ketamin als CRI während Isofluran Inhalationsnarkosen beim Pferd. Die Pferde welche S- Ketamin erhielten zeigten bessere Aufstehphasen als Pferde in der R-/S- Ketamin Gruppe.

4.4.2.3. Lidokain Infusion

Lidokain wird bei Pferden verabreicht um die Analgesie zu verbessern, die Menge an Inhalationsanästhetika zu reduzieren und um die gastrointestinale Motilität zu verbessern (Doherty und Frazier, 1998; Dizitiki et al., 2003).

Durch die Verwendung von Lidokain konnte bei Ponys eine dosisabhängige Reduktion des MAC der Inhalationsanästhetika erreicht werden und zusätzlich eine Reduktion der Inzidenz von postoperativem Ileus (Doherty und Frazier, 1998).

Ein Lidokain-Bolus (2 mg/kg) gefolgt von einer Infusion (3 mg/kg/h) bis zum Ende der Anästhesie kann jedoch zu vermehrter Ataxie und verlängerter Aufwachphase führen. Ein Unterbruch der Lidokain- Infusion 30 Minuten vor Operationsende konnte diese Effekte reduzieren (Valverde et al., 2005).

Ringer et al. (2007) verglichen die Effekte von Lidokain und Medetomidin als CRI während Isofluran Inhalationsnarkose. Sie zeigten, dass die Herzfrequenz und der kardiale Index in der Gruppe mit Lidokain signifikant höher waren. In der MedetomidinGruppe war der mittlere arterielle Blutdruck während den ersten 50 Minuten signifikant höher.

Die Lidokaingruppe benötigte mehr Ketamin- und Thiopentalboli, ein Hinweis darauf, dass die Anästhesiesteuerung mit Medetomidin einfacher ist und die Anästhesie stabiler. Auch die Qualität der Aufstehphase wurde in der MedetomidinGruppe als besser beurteilt.

4.4.2.4. Opioid Infusionen

Im Gegensatz zum Menschen und Hund wird der Gebrauch von Opioiden beim Pferd kontrovers diskutiert. Dies rührt teilweise daher, dass nach Verabreichung von Opioiden unter Anderem Exzitationen und eingeschränkte gastrointestinale Funktionen beobachtet wurden. Widersprüchliche Ergebnisse verschiedener Studien führen zu Unsicherheiten bezüglich des Gebrauchs von Opioiden (Wagner, 2009).

4.4.2.5. Andere Infusionen

Desweiteren werden auch Kombinationen von Anästhetika als CRI während Inhalationanästhesien verwendet. Dies sind unter Anderem Kombinationen von Guaifenesin mit Ketamin und $\alpha 2$ -Agonisten, auch „Triple Drip“ genannt.

Es konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Guaifenesin, Ketamin und Medetomidin als CRI während einer Sevoflurananästhesie zu einer qualitativ guten Anästhesie führte. Ausserdem wurde kein Dobutamin gebraucht um den Blutdruck zu unterstützen. Auch die Aufwachphase wurde laut Autor positiv beeinflusst (Yamashita et al., 2002).

4.5. Grundsätzliche Eigenschaften von Alpha2-Agonisten

4.5.1. Wirkmechanismus

Damit α_2 - Agonisten ihre Wirkung entfalten können, müssen sie vorerst an ihren spezifischen Rezeptor binden. Generell werden α -Adrenorezeptoren auf Grund ihrer anatomischen Lage (Langer, 1974) und ihrer Funktion (Berthelsen und Pettinger, 1977) in zwei Gruppen unterteilt. Dies sind die α_1 - und α_2 -Adrenorezeptoren.

Agonisten der α_1 -Adrenorezeptoren sind Methoxamin und Phenylephrin und der spezifische Antagonist ist Prazosin.

Die Agonisten der α_2 -Adrenorezeptoren sind Xylazin, Medetomidin, Detomidin, Romifidin und Clonidine mit Atipamezol und Yohimbine als spezifische Antagonisten (Scheinin und Macdonald, 1989).

Die α_2 -adrenorezeptor Agonisten erzielen eine Sedation, Analgesie und Muskelrelaxation. Ausserdem potenzieren sie die Wirkung von anderen sedativ-hypnotischen und anästhetischen Medikamenten.

Dies geschieht durch die Aktivierung von α_2 -Rezeptoren im Locus coeruleus und im Rückenmark. Durch diese Stimulation der α_2 -Rezeptoren im ZNS kommt es zu einer Hyperpolarisation der Neuronen und einer Hemmung der Einlagerung und Freisetzung von Dopamin. Dieser Mechanismus hemmt dadurch die Entladungsrate von zentralen und peripheren Neuronen. Dies erzeugt die erwünschte Sedation, Analgesie sowie eine Muskelrelaxation. Durch diese Wirkkaskade werden auch weitere Abläufe in Gang gesetzt, wie eine Verminderung des zentralen und peripheren sympathischen Tonus und eine initiale Erhöhung des parasympathischen Tonus (Lemke, 2007).

4.5.2. Sedative Wirkung

Die sedative Wirkung von $\alpha 2$ -adrenergen Agonisten beim Pferd wurde erstmals 1969 durch Clarke und Hall unter Verwendung von Xylazin demonstriert.

Bei der Verwendung aller $\alpha 2$ -Agonisten kommt es beim Pferd zu einer Senkung des Kopfes, Senken der Augenlider und Hängenlassen der Unterlippe. Während dieser Periode sind manchmal auch Muskelzuckungen und leichte ruckartige Bewegungen des Kopfes zu beobachten (England et al., 1992). Die Pferde werden rasch ataktisch und männliche Tiere zeigen häufig einen Penisprolaps. Des Weiteren ist die Wahrnehmung der Umgebung reduziert. Trotz allem kann es aber zu einer Reaktion auf Lärm oder äussere Stimuli kommen. All diese Effekte korrelieren mit der Tiefe der Sedation und werden in der Beurteilung der Tiefe und Dauer von Sedationen benützt (Hoffman, 1974; Freeman und England, 2000).

Grundsätzlich ist die Wirkung aller $\alpha 2$ -Agonisten abhängig von der verabreichten Dosis. Jedoch gibt es unter den $\alpha 2$ -Agonisten Unterschiede bezüglich des Wirkungseintritts und der Sedationsdauer.

Bei Xylazin zeigt sich der maximale sedative Effekt nach intravenöser Gabe innerhalb von 5 Minuten und hält je nach Dosierung 15 bis 60 Minuten an. Eine intramuskuläre Applikation ist ebenfalls möglich erfordert jedoch eine Erhöhung der Dosis.

Unter intravenöser Verwendung von Detomidin stellt sich eine Sedation innerhalb von 2 Minuten ein und hält 30 bis 200 Minuten an (England und Clarke, 1996).

Die Gabe von Romifidin führt mit einem dosisabhängigen Sedationseffekt von 60-120 Minuten zur am längsten anhaltenden Sedation unter den $\alpha 2$ -Agonisten. Gefolgt wird Romifidin von Detomidin, Medetomidin und Xylazin (England et al., 1992, Bettschart und Clarke, 1997).

Die Wirkungsdauer von Medetomidin ist mit 20 bis 30 Minuten eher kurz (Bettschart-Wolfensberger und Clarke, 1997). Auch die sedative Wirkung von Medetomidin wurde mit der von Xylazin verglichen (Bryant et al., 1991a, b). Es konnte gezeigt werden, dass beide eine ähnliche Wirkung entfalten.

4.5.3. Analgetische Wirkung und MAC-Reduktion

Die analgetische Wirkung der α 2-Agonisten kommt durch eine Bindung und Aktivierung an zentrale α 2 - adrenergen Rezeptoren zustande (Virtanen et al., 1985). Diese Rezeptoren befinden sich vor allem im Dorsalhorn des Rückenmarks (Taylor und Clarke, 2007).

Die Beurteilung der analgetischen Wirkung der α 2-Agonisten beim Tier ist auf Grund komplexer Reaktionen auf äussere Stimuli eher schwierig. Ausserdem ist es häufig schwer sedative von analgetischen Effekten zu unterscheiden.

Durch den Einsatz von α 2-Agonisten vor und während der Anästhesie ist es auch möglich den MAC von Inhalationsanästhetika zu reduzieren und eine bessere intra- und vor allem postoperative Analgesie zu erreichen. Das Ausmass der MAC-Reduktion hängt vom α 2-Agonisten, der Dosis und der Applikationszeit ab.

Es konnte gezeigt werden dass eine parallel laufende intravenöse Infusion mit Detomidin den MAC von Halotan um 55 % reduzieren konnte (Dunlop et al., 1991).

Auch die intravenöse Bolusapplikation von 0.5 und 1.0 mg/kg Xylazin konnte den MAC von Isofluran um 25 und 35 % reduzieren (Daunt und Steffey, 2002).

Neges (2003) konnte ebenfalls aufzeigen, dass die Verabreichung von Medetomidin (3,5 μ g/kg/h) während der Isoflurananästhesie zu einer signifikanten Reduktion (ca. 30 %) des Inhalationsgases führt.

Auch Kuhn et al. (2004) zeigten, dass die kontinuierliche Verabreichung von Romifidin (18 μ g/kg/h) zu einem reduzierten Verbrauch von Isofluran führte.

Klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass neuere α 2-Agonisten, wie beispielsweise Detomidin, eine stärkere und länger anhaltende analgetische und sedative Wirkung haben als z.B. Xylazin (Lowe und Hilfiger, 1986; Jochle und Hamm, 1986; Jochle et al., 1989). Desweiteren konnte das breite Wirkungsspektrum von Detomidin aufgezeigt werden (Lowe und Hilfiger, 1984; 1986).

Nach frühen Untersuchungen von Hamm et al. (1995) ging man davon aus, dass Romifidin keine analgetische Wirkung habe. Neuere Untersuchungen zeigten jedoch, dass eine dosisabhängige Analgesie erreicht werden konnte (Moens et al., 2003; Figueiredo et al., 2005; Rohrbach et al., 2009).

4.5.4. Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Die Gabe von Clonidine, Xylazin, Detomidin, Medetomidin oder Romifidin beim Pferd erzeugt eine Bradykardie auch bei niedriger Dosierung (Clarke und Hall, 1969). Dies geschieht normalerweise innerhalb weniger Minuten nach Verabreichung des Medikamentes.

Xylazin zeigte im Vergleich mit äquisedativen Dosen von Detomidin oder Romifidin den geringsten und kürzesten Effekt auf die Herzfrequenz (England und Clarke, 1996).

Auch das Auftreten von atrioventrikulären Arrhythmien ist bei der Applikation von α_2 -Agonisten keine Seltenheit (Kerr et al., 1972). Häufig tritt nebst der Bradykardie ein atrio-ventrikulärer Herzblock auf. Vor allem der AV-Block zweiten Grades kommt vor. Dieser ist am stärksten wenige Minuten nach der Injektion. Erzeugt wird dies durch eine Erhöhung des vagalen Tonus. Bei steigender Herzfrequenz tritt dieser Effekt in den Hintergrund (Clarke, 1988).

Die intravenöse Verabreichung von α_2 -Agonisten beim Pferd führt zu einer anfänglichen dosisabhängigen Hypertension gefolgt von einer mildereren aber länger andauernden Hypotension (Garner et al., 1971; Clarke et al., 1991; Wintzer et al., 1985; Vainio, 1985; Voegtli, 1988; Bryant, 1992; Yamashita et al., 2000).

Der Blutdruckanstieg tritt nach iv- Administration sehr schnell innerhalb von 2 bis 10 Minuten auf (Poulsen Nautrup, 1988; Bryant, 1992). Ein mittlerer Blutdruck von bis zu 200 mmHg konnte gemessen werden. Voegtli (1988) konnte aufzeigen, dass zumindest bei Romifidin die höchste hypertensive Phase dosisabhängig ist. Relativ geringe Dosen von Romifidin (30 $\mu\text{g/kg}$) erzeugten innerhalb einer Minute ihren hypertensiven Höhepunkt, während hohe Dosierungen (120 $\mu\text{g/kg}$) ihren maximalen hypertensiven Effekt erst 20 Minuten nach Verabreichung zeigten.

Wie schon erwähnt folgt einer Phase des Bluthochdrucks ein Blutdruckabfall. Dieser entsteht auch bei relativ niedrigen Dosierungen.

Bryant (1992) fand heraus, dass die Hypotension nach der Applikation von Medetomidin nicht so ausgeprägt war wie nach äquipotenten Dosen von Detomidin (Clarke, 1988).

Auch der Herzauswurf wird durch die Gabe von α_2 -Agonisten beeinflusst. Es konnte demonstriert werden, dass nach einer intravenösen Gabe von Xylazin, der Herzauswurf um 40 % gesenkt wurde (Kerr et al., 1972; Muir et al., 1979). Dieser

Effekt tritt innerhalb von wenigen Minuten nach Verabreichung auf und verändert sich langsam in Richtung der Normalwerte (Clarke und Hall, 1969; Wagner et al., 1991). Bryant (1992) untersuchte den Effekt bei zwei unterschiedlichen Dosierungen von Medetomidin. Er fand heraus, dass die Abnahme des Herzauswurfes bei Medetomidin ähnlich verlief wie schon bei anderen Studien mit Xylazin. Zusätzlich führte Medetomidin auch zu einer signifikanten Reduktion des Herzschlagvolumens mit einem maximalen Effekt 5 Minuten nach Verabreichung.

Auch von Freeman et al. (2002) wurden die Effekte von Romifidin auf den Herzauswurf untersucht. Sie fanden heraus, dass die Gabe von Romifidin ähnlich wie schon Gasthuys et al. 1990 und Wagner et al. 1991 beobachteten, zu einer Abnahme des Herzauswurfes führt. Dies geschieht in Abhängigkeit zur Herzfrequenz und den Änderungen des kardialen Indexes. Das Herzschlagvolumen war initial verringert, gefolgt von einer Zunahme in Korrelation zur Zunahme der Herzfrequenz. Diese Studie zeigte ebenfalls, dass es zwischen unterschiedlichen Dosierungen von Romifidin (80 µg/kg und 120 µg/Kg) nur minimale Unterschiede an kardiovaskulären Effekten gab. Dies erstaunt, da verschiedene Dosierungen von Romifidin auch zu unterschiedlich starken Sedierungen führen (Freeman und England, 2000).

4.5.5. Respiratorische Nebenwirkungen

Zweifellos führen α_2 -Agonisten zu einer minimalen Depression der Atmung (Jones und Young, 1991). Es gibt aber nur wenige Studien welche die Auswirkung speziell auf den Respirationsapparat durch die einzelnen α_2 -Agonisten untersucht. Man geht jedoch davon aus, dass alle α_2 -Agonisten einen ähnlichen Effekt auf den Respirationsapparat haben.

Garner et al. (1971) zeigte dass Xylazin initial zu einer erhöhten und oberflächlicheren Atmung führt, welche sich graduell zu einer tieferen Atmung ändert. Kerr et al. (1972) wiesen auf, dass Xylazin keinen signifikanten Einfluss auf die Atemfrequenz, den tidalen Fluss und die Lungenventilation hat. Im Gegensatz dazu demonstrierten McCashin und Gabel (1975) das Xylazin zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Atemfrequenz führt.

Auch bei der Applikation niedriger Dosierungen von Romifidin beim Pferd, konnte eine Absenkung der Atemfrequenz beobachtet werden (Poulsen Nautrup, 1988).

Jedoch konnten unterschiedliche Effekte nach der Gabe hoher Dosen Romifidins demonstriert werden (Poulsen Nautrup, 1988; Voegtli, 1988). Dieser dosisabhängige Effekt ist auch bei der Gabe unterschiedlicher Dosen von Detomidin zu beobachten (Vainio, 1985; Clarke, 1988)

Da α_2 -Agonisten wie schon beschrieben zu einer Reduktion der Atemfrequenz führen, ist auch häufig ein leicht erhöhter arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck (PaCO_2) zu beobachten. Einige Studien haben auch eine leichte Reduktion des arteriellen Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) nach Gabe von α_2 -Agonisten beim gesunden und wachen Pferd beschrieben. Jedoch ist dieser Effekt nicht so ausgeprägt wie beim Wiederkäuer (Waterman et al., 1987; Hsu et al., 1989; Gasthuys et al., 1990; Wagner et al., 1991).

Muir et al. (1979) zeigten, dass Xylazin zu einer leichten Reduktion der arteriellen Sauerstoffkonzentration und einem Anstieg des arteriellen CO_2 führt. Diese Effekte waren aber nicht statistisch signifikant. Ähnliche Beobachtungen machten Garner et al. (1971) und Kerr et al. (1972).

Auch nach der Verabreichung von Detomidin konnte eine leichte Reduktion der arteriellen Sauerstoffkonzentrationen beobachtet werden (Vainio, 1985; Short, 1986).

Die Applikation von Romifidin führt ebenfalls zu ähnlichen Veränderungen (Poulsen Nautrup, 1988; Clarke et al., 1991). Man konnte eine leichte aber signifikante Reduktion des PaO_2 und einen Anstieg des PaCO_2 beobachten. Die Werte erreichten 30 - 40 Minuten nach Romifidingabe ihren Anfangswert (Poulsen Nautrup, 1988; Voegtli, 1988).

Freeman et al. (2002) zeigten, dass es nach der Gabe unterschiedlicher Dosen von Romifidin nur zu minimalen Veränderungen von PaO_2 und PaCO_2 kommt. Interessant war auch die Erkenntnis, dass die Applikation von Romifidin zu einer kompensatorischen metabolischen Alkalose führt. Dies ist hervorzuheben, da man durch die reduzierte periphere Perfusion eigentlich eine metabolische Azidose erwarten würde. Dies wird durch die reduzierte Atemfrequenz, welche eine respiratorische Azidose zur Folge hat, gestützt. Freeman erklärt dies mit Veränderungen der Nierenfunktion, der Suppression von Vasopressin und Elektrolytverschiebungen.

Während Allgemeinanästhesie können α_2 -Agonisten ebenfalls eine Hypoventilation bewirken und einen erniedrigten PaO_2 hervorrufen (Steffey et al., 1985). Man muss

jedoch hinzufügen, dass dieser Effekt sicherlich auch durch die Inhalationsgase forciert wird und nicht alleinig auf die Verabreichung von $\alpha 2$ -Agonisten zurück zu führen ist (Steffey et al., 2000).

4.5.6. Ataxie

Ein sehr augenscheinlicher Nebeneffekt von $\alpha 2$ -Agonisten ist ihre ataktische Wirkung. Diese ist laut verschiedener Studien je nach verwendetem $\alpha 2$ -Agonisten und dessen Dosis unterschiedlich stark ausgeprägt.

Clarke et al. (1988) zeigten, dass es nach der Verabreichung von Xylazin und Detomidin zu ähnlichen sedativen Effekten kommt, es aber Unterschiede im Grad der Ataxie gibt. Die durch Xylazin verursachte Ataxie war ausgeprägter und von kürzerer Dauer als bei Detomidin.

Bryant et al. (1991 b) verglichen die sedative Wirkung von Medetomidin und Xylazin. Im Bezug auf den ataktischen Effekt der beiden $\alpha 2$ -Agonisten fanden sie heraus, dass Medetomidin eine länger andauernde Ataxie hervorruft als Xylazin.

In Vergleichen innerhalb der Gruppe der $\alpha 2$ -Agonisten geht man in manchen Studien davon aus, dass Romifidin am wenigsten Ataxien hervorruft (Clarke et al., 1991).

England und Clarke (1992) zeigten jedoch, dass das Ausmass der Ataxie im Vergleich zwischen Romifidin und niedrigen Dosen von Detomidin gleichwertig ist.

4.5.7. Weitere Nebeneffekte

Es konnte gezeigt werden das $\alpha 2$ -Agonisten ebenfalls Einfluss auf den Gastrointestinaltrakt des Pferdes haben. Eine Studie demonstrierte, dass in einem isolierten Jejunummodel durch die Gabe von $\alpha 2$ -Agonisten die Motilität reduziert wurde (Stick et al., 1987). Eine weitere Studie zeigte, dass durch Xylazin die Zäkumaktivität bis zu 2 Stunden reduziert wurde (Rutkowski et al., 1991). Eine andere Studie konnte jedoch aufzeigen, dass Xylazin die Motilität des Gastrointestinaltrakt nicht ernsthaft beeinflusst (Merritt et al., 1989). Diese Effekte können bei Kolikpatienten jedoch positiv sein um Spasmen und Hypermobilität des Dickdarmes zu mildern (Davis und Knight, 1977).

Alpha2-Agonisten induzieren eine Hyperglykämie beim sedierten und beim anästhesierten Pferd (Thurmon et al., 1984; Steffey et al., 2000). Die erhöhten Serumglukosewerte ergeben sich aus der erniedrigten Insulinkonzentration im Serum (Tranquilli et al., 1984).

Ein weiterer Nebeneffekt ist die potente diuretische Wirkung von α 2-Agonisten (Gasthuys et al., 1987). Das Ausmass der Diurese ist abhängig von der Dosis und dem verwendeten α 2-Agonisten. Detomidin erzeugt einen stärkeren diuretischen Effekt als Xylazin (Daunt und Steffey, 2002).

Die diuretische Wirkung kommt durch eine erhöhte glomeruläre Filtrationsrate, einer Hemmung der Freisetzung des antidiuretischen Hormons (ADH) und einer reduzierten Antwort der renalen Tubuli auf ADH zustande (Maze und Tranquilli, 1991).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe von α 2-Agonisten es zu einem Anstieg des uterinen Druckes kommt (Schatzmann et al., 1994). Eine andere Studie zeigte, dass Stuten welche α 2-Agonisten im letzten Trimester der Trächtigkeit erhielten eine reduzierte myometrische elektrische Aktivität für bis zu einer Stunde zeigten. Ein Zusammenhang mit Abort und prematuren Fohlsgeburten konnte nicht gezeigt werden (Jedruch et al., 1989). Auf Grund der wenigen Informationen bezüglich der Effekte von α 2-Agonisten bei tragenden Stuten im letzten Trimester wird jedoch der Einsatz von α 2-Agonisten nur bei klarer Indikation empfohlen (Daunt und Steffey, 2002).

5. Material und Methoden

5.1. Verwendete Pferde

Es wurden 27 Pferde unterschiedlicher Rassen verwendet welche randomisiert in die Gruppen A und B eingeteilt wurden. Es waren 14 Pferde der Gruppe A zugehörig und 13 Pferde der Gruppe B. Es handelte sich hierbei um die Applikation (Sedation, CRI und Nachsedation) von Medetomidin/M oder Romifidin/R.

Ursprünglich war eine Probandenzahl von 60 Pferden geplant, wobei 30 Pferde der Gruppe M und 30 Pferde der Gruppe R zugeteilt werden sollten. Die Anzahl der Pferde wurde jedoch auf Grund teilweise auftretender kardiovaskulärer Probleme während des Versuches und eines während der Aufwachphase verstorbenen Pferdes der Gruppe R auf insgesamt 27 Pferde reduziert.

Das Mindestgewicht der zur Studie zulässigen Pferde betrug 200 kg und das Mindestalter der ausgewählten Pferde lag bei 6 Monaten.

Diese Tiere kamen für elektive chirurgische Eingriffe ins Tierspital Zürich. Ausgenommen waren hierbei Operationen im Bereich des Kopfes und Halses.

5.2. Vorbereitung der Pferde

Alle Pferde wurden mindestens eine Nacht gefastet. Wasser stand ad libitum zur Verfügung. Die Probanden wurden vor der Anästhesie einer klinischen Abklärung im Rahmen der üblichen präanästhetischen Untersuchung unterzogen.

Zur Applikation der Medikamente wurde mindestens eine Stunde vor der Anästhesie ein Katheter in die Vena jugularis eingeführt. Hierfür wurde die Haut über der Vena jugularis rasiert und aseptisch vorbereitet. Anschliessend erfolgte eine subkutane Lokalanästhesie mit Mepivacain (Mepivacain HCL 2 % KA; Kantonsapotheke Zürich, Schweiz) und ein 14G/2.0×160 mm intravenöser Verweilkatheter (Secalon® T mit FloSwitch; Becton Dickinson AG, Basel, Schweiz) wurde eingeführt und mit drei Stichen festgenäht. Der Katheter wurde anschliessend mit steriler Kochsalzlösung gespült und mit einem Verschlussstopfen (IN-Stoppen; B. Braun AG, Melsungen, Deutschland) verschlossen.

5.3. Prämedikation

Die intravenöse Applikation eines Antibiotikums und des Antiphlogistikums Phenylbutazon (Butadion® ad us. vet.; G. Streuli & Co. AG, Uznach, Schweiz) in einer Dosierung von 4 mg/kg erfolgte 30 bis 60 Minuten vor der Anästhesieeinleitung. Des Weiteren wurde eine Tetanusprophylaxe (Equilis Tetanus- Vaccine ad us. Vet.; Veterinaria AG, Zürich, Schweiz) intramuskulär verabreicht.

Direkt vor der Sedation des Tieres wurde Acepromacin (Prequillan®; Arovet AG, Zollikon, Schweiz) in einer Dosierung von 0,03 mg/kg (mit NaCl auf 20 ml verdünnt) über 5 Minuten intravenös verabreicht.

5.4. Anästhesie- Einleitung

In der Boxe erfolgte die Sedation, je nach randomisierter Gruppeneinteilung mit 7 µg/kg Medetomidin (Dorbene®; Graeub AG, Bern, Schweiz) IV verabreicht oder 100 µg/kg Romifidin (Sedivet® ad us. vet.; Boehringer Ingelheim GmbH, Basel, Schweiz) IV. Eine Drittperson bereitete das Medetomidin bzw. Romifidin vor, ohne dass die Anästhesistin wusste, welcher Gruppe ein Pferd zugeteilt worden war. Die Volumina der Prämedikation wurden mit NaCl auf 20 ml pro Pferd verdünnt, damit keine Unterschiede ersichtlich waren. Ein Drittel der 20 ml wurde den Pferden in der Box gespritzt und die anderen zwei Drittel im Einleitungsraum.

Die Einleitung erfolgte nachdem das Pferd Zeichen einer tiefen Sedation zeigte. Hierzu wurden 2,2 mg/kg Ketamin (Narketan® 10 ad us. vet.; Vétoquinol, Ittingen-Bern, Schweiz) kombiniert mit 0,02 mg/kg Diazepam (Valium® 10 mg; Roche Pharma Schweiz AG, Reinach, Schweiz) zügig als Bolus IV verabreicht. Konnte nach der Einleitung ein Pferd nicht intubiert werden, weil es Schluckbewegungen zeigte oder sich gar bewegte, so wurde 0,5 - 1 mg/kg Thiopental (Pentothal® 1.0 g; Ospedalia AG, Hünenberg, Schweiz) IV appliziert.

5.5. Anästhesie- Unterhalt

Anschliessend an die Intubation der Pferde, wurden die Ohren mit Watte vor Lärm geschützt und die Augen prophylaktisch mit Augensalbe (Vitamin A Blanches; Bausch & Lomb Swiss AG, Steinhausen, Schweiz) behandelt.

Daraufhin wurden die Pferde mit einem Kran auf den Operationstisch gehoben und je nach geplantem Eingriff korrekt positioniert. Dann folgte der Anschluss an ein Grosstier- Anästhesiesystem (Tafonius; Hallowell EMC, Pittsfield, USA) und Isofluran (IsoFlo® ad us. vet.; Graeub AG, Bern, Schweiz) wurde über den Verdampfer verabreicht. Die benötigte Menge des Isoflurans wurde immer von der gleichen, erfahrenen Anästhesistin (die verblindet war gegenüber der Gruppenzugehörigkeit) nach Bedarf appliziert. Ausserdem wurde zur Abführung des Urins allen Pferden ein Urinkatheter gelegt.

Des Weiteren erhielten die Pferde zum Anästhesie- Unterhalt eine kontinuierliche Infusion (CRI) mit 3,5 µg/kg/h Medetomidin (Gruppe M) oder 30 µg/kg/h Romifidin (Gruppe R) - wiederum war die Anästhesistin verblindet.

Die Pferde erhielten während der gesamten Anästhesiedauer eine Ringerlaktat-Infusion (Ringerlaktat-Lösung; Fresenius Schweiz AG, Stans, Schweiz) in einer Dosierung von 5 - 10 ml/kg/h.

Um den mittleren arteriellen Blutdruck zwischen 75 und 95 mmHg zu halten wurde Dobutamin (Dobutrex®; Teva Pharma AG, Aesch, Schweiz) in einer Dosierung von zu Beginn 0,5 mcg/kg/min appliziert. Anschliessend wurde die Dosierung nach Effekt IV mittels eines Infusomaten (Volumed®, µPV2001; Acromed AG, Regensdorf-Zürich, Schweiz) verabreicht.

Gelang es nicht innerhalb von 15 Minuten, mit einer 1,25 µg/kg/min Maximaldosierung Dobutamin den Blutdruck auf 70mmHg anzuheben, so wurde zusätzlich zum Ringerlaktat 5 - 7 ml/kg HAES (HAES-steril 10 %; Fresenius Kabi, Bad Hamburg, Deutschland) infundiert. Resultierte dies ebenfalls nicht in einem Blutdruck >70mmHg so wurde mittels Druckinfusion ein Bolus Ringerlaktat (20 ml/kg) appliziert.

5.6. Anästhesievertiefung

Bei Bedarf wurde die Anästhesie vertieft. Bei Auftreten von Nystagmus wurde dem Pferd 0,1 mg/kg Ketamin IV (Narketan® 10 ad us. vet.; Vétoquinol, Ittingen-Bern, Schweiz) injiziert, bei plötzlichem Bewegen 0,5 - 1 mg/kg Thiopental IV (Pentothal® 1.0 g; Ospedalia AG, Hünenberg, Schweiz) nach Wirkung verabreicht.

5.7. Anästhesieführung und -beurteilung

Die Studie war randomisiert und geblindet und die Anästhesien wurden stets durch die gleiche erfahrene Anästhesistin durchgeführt um etwaige Unterschiede in der Anästhesieführung und Beurteilung zu vermeiden.

Die Anästhesietiefe wurde durch die Beurteilung des Pferdes selber sowie durch die Messung der respiratorischen und kardiovaskulären Parameter evaluiert und fortlaufend angepasst.

Erwünscht waren das Vorhandensein eines leicht auslösbaren Lidreflexes, Absenz von Nystagmus, eine regelmässige und tiefe Atmung, sowie keinerlei Erhöhung von Herzfrequenz, Blutdruck oder Atemfrequenz bei chirurgischen Stimuli.

Die Herzkreislaufparameter, die respiratorischen Werte, der Lidreflex und das etwaige Vorhandensein von Nystagmus oder Abwehrbewegungen wurden alle 5 Minuten notiert.

5.8. Messung der kardiovaskulären Parameter

Zur Messung der Herzfrequenz wurden die Pferde an das EKG-System des Anästhesiegerätes (Tafonius; Hallowell EMC, Pittsfield, USA) angeschlossen. Es wurde eine Herzbasis-Herzspitzen Ableitung gewählt. Die Hautklemmen wurden um eine gute Leitfähigkeit zu gewährleisten mit Alkohol benetzt und mit dem Anästhesiegerät verbunden.

Zur invasiven Messung des arteriellen Blutdruckes wurde parallel zu den Schritten welche den Anästhesie- Unterhalt des Pferdes gewährleisten, ein arterieller Katheter (Terumo Surflo IV Katheter 22G×1“, Medical Solution GmbH, Hünenberg, Schweiz) gelegt. Hierzu wurde die Einstichstelle über der Arteria Fascialis geschoren,

gründlich gewaschen und desinfiziert. Der Katheter wurde über eine Verlängerungsleitung (Original Perfusor®-Leitungen PE; B. Braun AG, Melsungen, Deutschland) mit einem Drucktransducer (Pressure Transducer DTX/Plus; Becton Dickinson AG, Allschwil, Schweiz) verbunden. Dieser wurde auf Herzbasis befestigt, auf Null abgeglichen und die Messung wurde über das Anästhesiegerät (Tafonius; Hallowell EMC, Pittsfield, USA) aufgezeichnet.

Des Weiteren wurde 30 Minuten nach der Einleitung sowie anschliessend alle 60 Minuten eine Herzauswurfmessung (LiDCO™ System, LiDCO Ltd., London, UK) durchgeführt, welche durch die Anästhesistin protokolliert wurden. Ausserdem wurde am Ende der Operation eine letzte Messung durchgeführt.

Bei der Herzauswurfmessung wurde dieser durch die Messung der Verdünnung eines verabreichten Bolus-Indikator bestimmt. Bei dem Indikator handelt es sich um Lithiumchlorid welches inert ist und somit nicht im Pferd verstoffwechselt wird.

Eine kleine Menge des Lithiumchlorides wird über einen peripher venösen Zugang appliziert und die Lithiumkonzentration im arteriellen Blut mittels Sensor (LiDCO Ltd., London, UK) gemessen.

Hierfür wird über eine Peristaltikpumpe (Flow Regulator CM 33, LiDCO Ltd., London, UK) Blut aus dem arteriellen Zugang gezogen und durch den LiDCO™ Sensor geleitet. Dieser misst die Lithiumkonzentration im arteriellen Blut. Aus der gemessenen Lithiumkonzentration wird dann eine Lithiumkonzentration-Zeit Kurve erstellt und der Herzauswurf errechnet.

5.9. Messung der respiratorischen Parameter

Die Messung und Beurteilung der respiratorischen Parameter erfolgte einerseits über die direkte Beobachtung des Patienten und andererseits über den Kapnographen des Anästhesiegerätes (Tafonius; Hallowell EMC, Pittsfield, USA). Es wurden folgende Messgrössen aufgezeichnet: Atemfrequenz, inspiratorische Sauerstoffkonzentration, endexpiratorische Kohlenstoffdioxidkonzentration und die endexpiratorische Isoflurankonzentration. Des Weiteren wurde über ein Pulsoxymeter die Sättigung des Hb mit Sauerstoff ermittelt.

5.10. Blutgasproben

30 Minuten nach der Einleitung und dann folgend alle 60 Minuten wurden aus dem arteriellen Katheter die Proben für die Blutgasanalyse entnommen. Diese wurden mit dem portablen Blutgasanalysegerät (i-STAT Analyser und G3+ Cartridges; Axon Lab AG, Baden- Dättwil, Schweiz) unmittelbar analysiert.

5.11. Entnahme weiterer Blutproben

Im Rahmen der Herzauswurfmessung über das LiDCO™ System und für eine parallel laufende Studie war die Entnahme von intravenösen und arteriellen Blutproben angezeigt. Die intravenösen Proben wurden nach dem Anbringen des intravenösen Verweilkatheters, vor der Acepromazingabe und nach der Einleitung entnommen. Anschliessend wurden alle 30 Minuten arterielle Proben über die Arteria facialis entnommen.

Die Probenentnahme aus der Arteria facialis hat hierbei eher einen praktischen Hintergrund. Zum Einen ist dieser Zugang schon zur invasiven arteriellen Blutdruckmessung vorhanden. Zum Anderen entsteht durch die Blutentnahme aus der Arteria facialis kein Unterbruch der zur Vena jugularis laufenden Infusionen. Ausserdem wurde einer Verfälschung der Laktatwerte durch das infundierte Ringerlaktat vorgebeugt. Die Blutproben wurden im hauseigenen Labor der Pferdemedizin/Universität Zürich unverzüglich analysiert und die Werte dem Anästhesisten mitgeteilt.

Es wurden Natrium-, Laktat- und Glucosewerte bestimmt. Des Weiteren wurde 5 Minuten vor der Messung des Herzauswurfes über das LiDCO™ System der Hämoglobinwert bestimmt, welcher zusammen mit dem Natriumwert für die Herzauswurfmessung notwendig ist.

5.12. Die Aufwachphase

Nach Abschluss des Eingriffs wurden die Pferde mittels eines Krans in die Aufwachboxe verbracht und schonend positioniert. Anschliessend wurde zu Beginn über den Tubus und nach der Extubation über die Nüstern Sauerstoff (15 l/min) verabreicht.

Die Pferde wurden nach dem Auftreten von Nystagmus oder 5 Minuten nach dem Ablegen in der Aufwachboxe mit 2 µg/kg Medetomidin IV oder 10 µg/kg Romifidin IV nachsediert.

Bei einer ausreichenden spontanen Atmung wurden die Probanden nach 15 Minuten extubiert.

Die gesamte Aufwachphase wurde durch die geblindete Anästhesistin beobachtet und protokolliert. Notiert wurde die Zeit bis zur Extubation, Zeit in Seitenlage, Zeit in Brustlage und Zeit bis zum Stand. Die Bewertung erfolgte nach einem numerischen Scoring System (*siehe Tabelle 1*) sowie auch mit einer VAS (Visual Analogue Scale). Bei dem VAS wird die Aufwachphase anhand einer 10 cm langen Linie beurteilt, wobei der Punkt 0 eine exzellente Aufwachphase beschreibt und der Wert 10 eine sehr schlechte Aufwachphase aufzeigt.

Zudem wurden die Pferde während der gesamten Aufwachphase gefilmt.

Tabelle 1:

Scoring der Aufwachphase

Score	Verhalten des Pferdes
1	Sehr gut, Stand beim ersten Versuch
2	Gut, leichte Ataxie, 1-2 Aufstehversuche
3	Gut, mehrere Versuche bis Stand, Pferd bleibt ruhig
4	Schlecht, mehrere Versuche bis Stand, Pferd ist nervös, unruhig, es besteht Verletzungsgefahr
5	Sehr schlecht, das Pferd verletzt sich

5.13. Statistik

Die Analyse der kardiopulmonalen Werte erfolgte mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalys mit Messwiederholungen (2-way RM ANOVA).

Um Unterschiede in der Anästhesiedauer und den Aufwachphasenscores zu ermitteln kam ein „Mann-Whitney“ Test für ungepaarte Daten ($p < 0,05$) zur Anwendung.

Ein ungepaarter t-Test wurde bei der Analyse des Gewichtes, des VAS und der Aufwachzeit verwendet ($p < 0,05$).

Zur Berechnung wurde ein SigmaStat 3.5 Statistikprogramm (Systat Software GmbH, Deutschland) benutzt.

6. Ergebnisse

Zur statistischen Auswertung kamen die Daten welche zwischen Minute 10 und Minute 120 der Anästhesiedauer (in 10 minütigen Abständen) erhoben wurden. Die Anästhesiedauer variierte teilweise stark zwischen den einzelnen Anästhesien. Dadurch waren ab Minute 120 zu wenig Werte pro Messzeitpunkt vorhanden und die Daten wurden nur bis zu diesem Zeitpunkt statistisch ausgewertet. Die Ergebnisse werden, wenn nicht anders erläutert als Mittelwert \pm der Standardfehler/SEM dargestellt.

Das 10. Pferd der Studie wurde, abgesehen von den Parametern Alter und Gewicht nicht in die statistische Auswertung integriert. Dies auf Grund eines äusserst unstabilen Anästhesieverlaufs und dem anschliessenden Versterben während der Aufwachphase.

6.1. Gruppeneinteilung

Die Gruppe M (Medetomidin) bestand aus 14 Pferden und die Gruppe R (Romifidin) aus 13 Pferden. Ursprünglich war eine Verteilung von 30 Pferden in Gruppe M und 30 Pferden in Gruppe R geplant. Die Studie musste jedoch nach 27 Probanden beendet werden. Die Gründe waren unerklärliches und schwer zu therapierendes Auftreten von Tachykardie, mit einer Herzfrequenz von über 45 Schlägen pro Minute, bei insgesamt 9 Pferden (4 Pferde in der Gruppe M und 5 Pferde in der Gruppe R) und einem Todesfall in der Gruppe R durch Kammerflimmern während der Aufwachphase.

Das mediane Körpergewicht der Probanden lag in der Gruppe M bei 530 kg (320 - 640 kg) und in der Gruppe R bei 525 kg (300 - 670 kg). Das mittlere Alter betrug in Gruppe M $6,1 \pm 0,912$ Jahre (0,75 Jahre - 12,1 Jahre) und in der Gruppe R $7,4 \pm 1,79$ Jahre (1 Jahr - 19 Jahre). Bezüglich des Körpergewichtes und des Alters gab es zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

6.2. Durchgeführte Operationen

Die Operationen können in 4 Kategorien eingeteilt werden.

Tabelle 2:

Operationseinteilung und Anzahl der Pferde pro Gruppe und Kategorie

Operation	Gruppe M Medetomidin	Gruppe R Romifidin
Arthroskopie	6	8
Orthopädie	3	1
Kastration	3	4
Kastration plus weiterer Eingriff *	2	0
<i>Total</i>	<i>14</i>	<i>13</i>

* Arthroskopie (1x), Orthopädie (1x)

6.3. Operationslagerung und Anästhesiedauer

In der Gruppe M wurden 8 Pferde in Rückenlage, 3 Pferde in rechter Seitenlage und 3 Pferde in linker Seitenlage operiert. In der Gruppe R waren es 12 Pferde in Rückenlage und 1 Pferd in linker Seitenlage.

Der Medianwert der Anästhesiedauer betrug in der Gruppe M 135,5 Minuten (106 - 265 min) und in der Gruppe R 103 Minuten (84 - 163 min). Somit waren die Anästhesien in der Gruppe M signifikant länger; $P = 0,025$.

6.4. Anästhesieüberwachung

4.4.1. Kardiovaskuläre Parameter

4.4.1.1. Herzfrequenz

Die Herzfrequenz zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen M und R. Die Frequenz variierte in der Gruppe M zwischen 20 und 75 Schlägen/Minute ($33,3 \pm 0,67$ Schläge/Minute) und in der Gruppe R zwischen 19 und 74 Schlägen/Minute ($34,7 \pm 0,98$ Schläge/Minute).

Man konnte jedoch signifikante Veränderungen im Laufe der Anästhesie in beiden Gruppen beobachten. Die Herzfrequenz erhöhte sich kontinuierlich von Minute 10 mit einer Frequenz von $29,38 \pm 1,269$ bis zu Minute 60-120 mit einer Herzfrequenz von $38,4 \pm 3,295$; $P < 0,001$. Und auch im weiteren Verlauf bei Minute 20 und 30 zu 120, 40 zu 100 und bei Minute 50 zu 90 sieht man einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz.

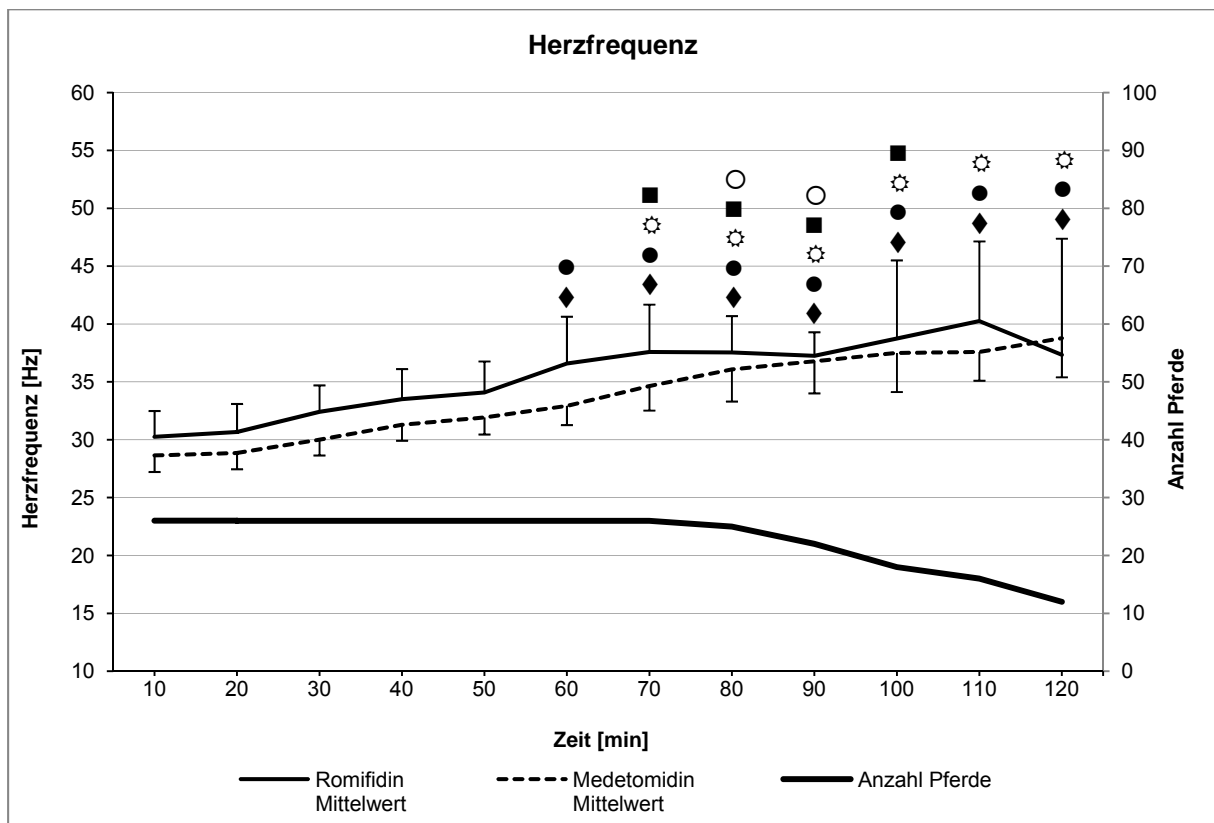


Abbildung 1:

Darstellung der Herzfrequenzwerte der Gruppen M und R während der Anästhesie.
Signifikanter Anstieg in beiden Gruppen im Lauf der Zeit:

- ◆ von Minute 10 zu 60 bis 120
- von Minute 20 zu 60 bis 120
- ⊗ von Minute 30 zu 70 bis 120
- von Minute 40 zu 70 bis 100
- von Minute 50 zu 80 bis 90

4.4.1.2. Mittlerer arterieller Blutdruck

Bei der vergleichenden Betrachtung des Blutdruckes der Gruppen M und R war ein ähnlicher Verlauf der zwei Kurven zu beobachten und es zeigte sich kein signifikanter Unterschied; $P=0,188$. Der mittlere arterielle Blutdruck in Gruppe M betrug $79,73 \pm 0,733$ mmHg (55 - 107 mmHg) und in der Gruppe R $74,39 \pm 1,417$ mmHg (45 - 131 mmHg).

Der mittlere arterielle Blutdruck war zusammengefasst in beiden Gruppen mit $88,47 \pm 4,799$ mmHg am höchsten bei Minute 10 und somit signifikant höher als bei Minute 20 bis 120.

Im weiteren Verlauf bei Minute 30 zeigten sich signifikant tiefere Werte mit $72,96 \pm 2,158$ mmHg als bei Minute 100 mit einem Blutdruck von $80,26 \pm 2,9$ mmHg. Bei Minute 40 mit einem Wert von $71,62 \pm 1,901$ mmHg sehen wir ebenfalls einen signifikant tieferen Blutdruck als bei Minute 100 mit $80,26 \pm 2,9$ mmHg und Minute 110 mit $78,31 \pm 2,768$ mmHg.

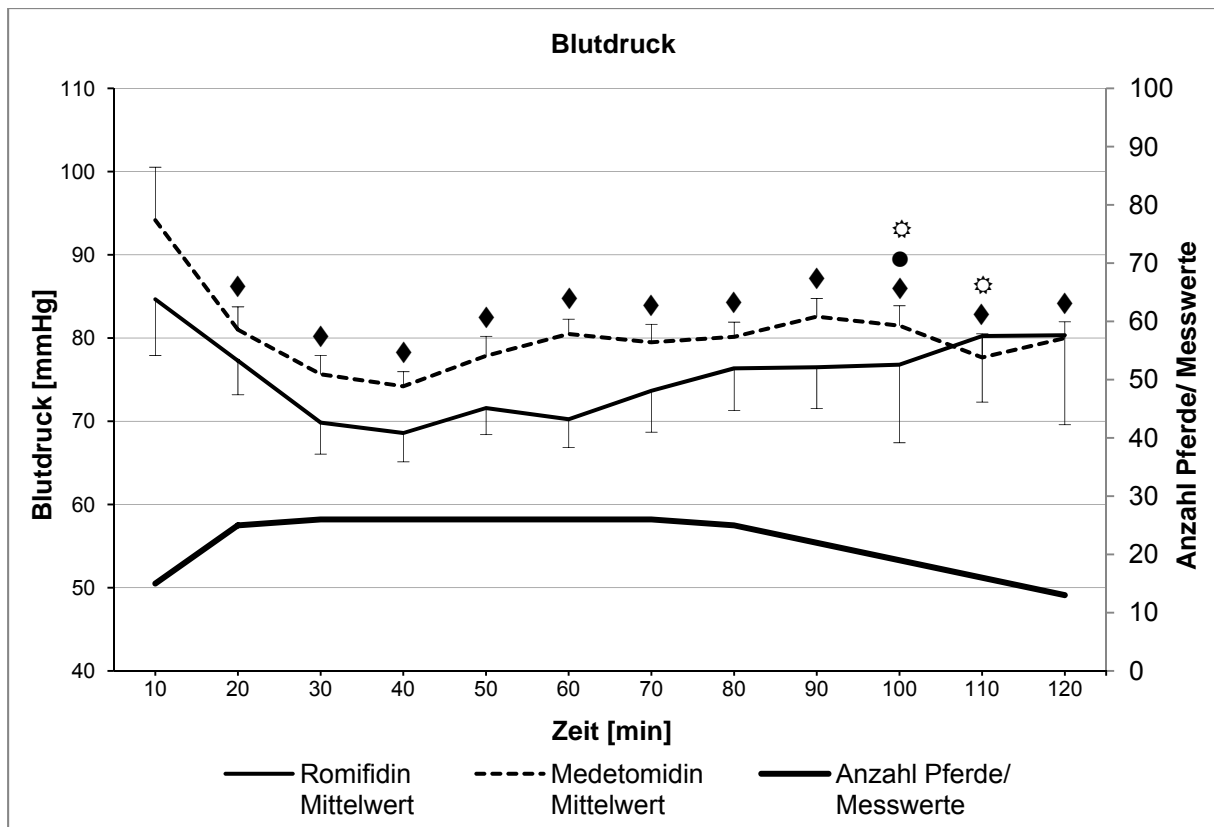


Abbildung 2:

Darstellung des mittleren arteriellen Blutdruckes der Gruppen M und R während der Anästhesie.

- ◆ Signifikant erhöhter Wert in beiden Gruppen im Lauf der Anästhesie bei Minute 10 im Vergleich zu 20 bis 120.
- Signifikant tiefere Werte in beiden Gruppen im Lauf der Anästhesie bei Minute 30 zu 100 und
- ⊗ von Minute 40 zu 100 bis 110.

4.4.1.3. Kardialer Index

Bezüglich des kardialen Index, also dem Herzauswurf pro Körpergewicht in Kilogramm, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen M und R beobachtet werden; $P=0,37$. Der mittlere kardiale Index in der Gruppe M ergab bei der ersten Messung nach 30 Minuten $55,36 \pm 3,685$ ml/kg/min und in der Minute 90 konnte ein Wert von $73,33 \pm 8,015$ ml/kg/min gemessen werden. In der Gruppe R betrug der Wert bei 30 Minuten $61,01 \pm 5,532$ ml/kg/min und bei 90 Minuten $69,59 \pm 5,507$ ml/kg/min. Der Mittelwert über eine Betrachtungsdauer von 120 Minuten betrug in der Gruppe M $65,44 \pm 4,443$ ml/kg/min und in der Gruppe R $66,1 \pm 4,285$ ml/kg/min.

Im Verlauf der Anästhesie konnten bei der zweiten Messung nach 90 Minuten signifikant höhere Parameter im Vergleich zur ersten Messung bei Minute 30 notiert werden.

Tabelle 3:

Mittelwerte \pm SEM des kardialen Indexes gesamthaft sowie in den Gruppen M und R

Kardialer Index	Mittelwert \pm SEM [ml/kg/min]		
	M + R	Medetomidin	Romifidin
30min	$58,18 \pm 3,303$	$55,36 \pm 3,685$	$61,01 \pm 5,532$
90min	$71,73 \pm 5,056$	$73,33 \pm 8,015$	$69,59 \pm 5,507$

6.5. Anästhetika

6.5.1. Endexpiratorische Isofluranwerte

Beim Vergleich der Gruppen M und R war eine ähnliche endtidale Isoflurankonzentration ohne signifikante Differenzen zu beobachten. Gruppe M zeigte über die Anästhesiedauer eine mittlere endexpiratorische Isoflurankonzentration von $1,04 \pm 0,013 \%$ (0,7 - 1,5 %) und Gruppe R $1,01 \pm 0,015 \%$; (0,6 - 1,4 %) $P=0,209$.

Die endexpiratorische Isoflurankonzentration war 120 Minuten nach Anästhesiebeginn in beiden Gruppen mit $1,08 \pm 0,048 \%$ im Vergleich zu Minute 10 mit $0,85 \pm 0,030 \%$ signifikant erhöht; $P<0,001$.

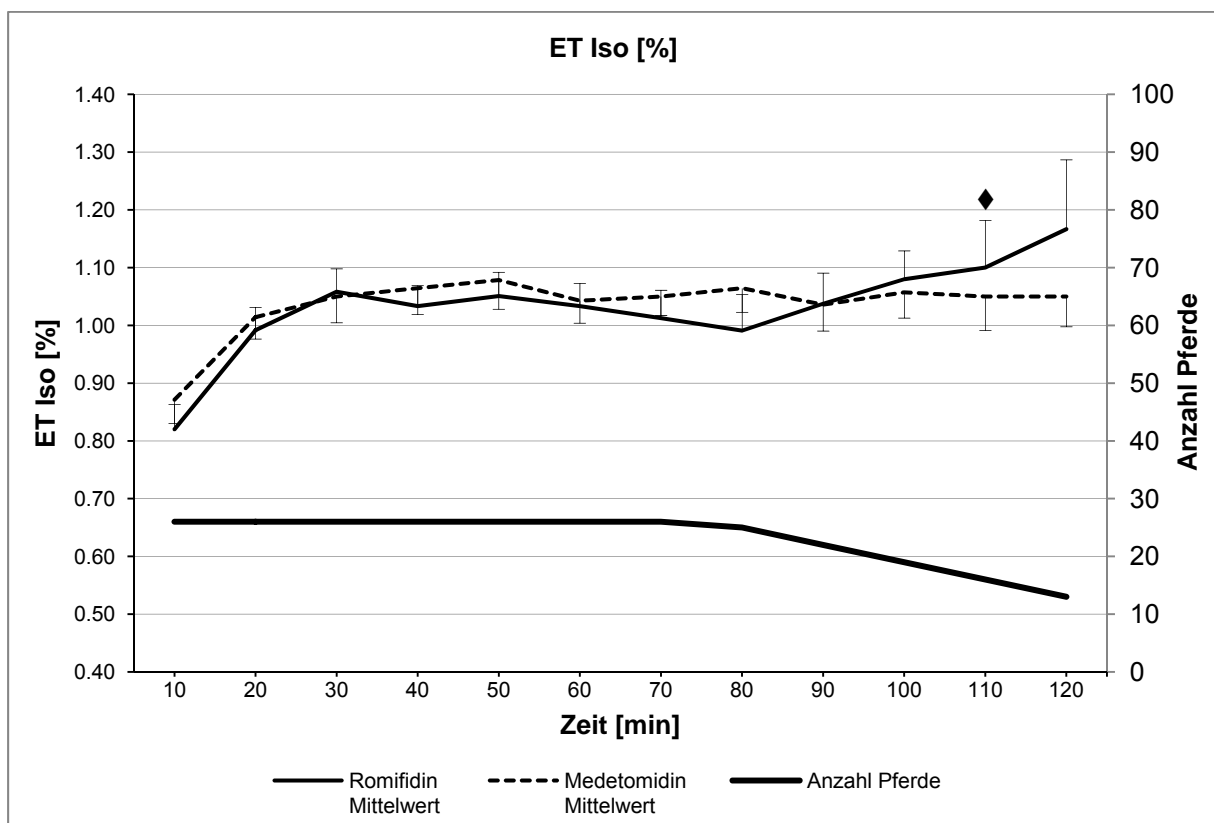


Abbildung 3:

Darstellung der endexpiratorischen Isofluran Werte der Gruppen M und R im Laufe der Anästhesie.

- ◆ Signifikant höherer Wert in beiden Gruppen im Lauf der Anästhesie bei Minute 120 im Vergleich zu 10 bis 115.

6.5.2. Intraoperative Anästhesievertiefung mit Ketamin und Thiopental

In Gruppe M wurde bei 6 Pferden (42,86 %) die Anästhesie mit Ketamin vertieft. Es wurde insgesamt 13-mal Ketamin verabreicht. In der Behandlungsgruppe R benötigte 1 Pferd (8,33 %) eine Anästhesievertiefung mit Ketamin. Diesem Pferd wurden 3 Ketamin Applikationen verabreicht.

Thiopental wurde bei 2 Pferden (14,29 %) in der Gruppe M je einmal appliziert um die Anästhesie zu vertiefen. In der Gruppe R wurde 4 Pferden (33,33 %) Thiopental verabreicht. Das Thiopental wurde 6-mal injiziert.

6.6. Blutgasanalyse und PH

Zwischen den zwei Gruppen gab es hinsichtlich der pH-Werte keine signifikanten Unterschiede (*siehe Tabelle 4*).

Bezüglich des partiellen Sauerstoffdrucks PaO_2 konnte man keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen feststellen; $P=0,64$. Der mittlere PaO_2 lag in Gruppe M bei $134,44 \pm 8,849$ mmHg (62 - 233 mmHg) und in Gruppe R bei $131,3 \pm 9,775$ mmHg (56 - 229 mmHg).

Beim PaCO_2 waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen M und R festzustellen $P=0,75$. In Gruppe M hatten wir einen mittleren PaCO_2 von $59,67 \pm 1,130$ mmHg (41,4 - 75,8 mmHg) und in Gruppe R von $58,69 \pm 0,906$ mmHg (51,1 - 70,4 mmHg). Es wurde keine signifikante Erhöhung während der Anästhesie beobachtet; $P=0,05$.

Weitere Ergebnisse der Blutgasproben sind mit ergänzenden Blutwerten in der *Tabelle 4* ersichtlich.

6.7. Weitere Blutwerte

Bei der Evaluation des Laktatwertes, und des totalen Hämoglobins waren weder zwischen den Behandlungen noch im Laufe der Anästhesiedauer signifikante Unterschiede festzustellen (*vgl. Tabelle 4*).

Die Glukosewerte zeigten keine Unterschiede beim Vergleich zwischen den Gruppen M und R, $P=0,242$. Der Mittelwert in der Gruppe M betrug $10 \text{ mmol/l} \pm 0,313$ (5,2 - 14 mmol/l) und in der Gruppe R $10,8 \text{ mmol/l} \pm 0,438$ (6,1 - 15,6 mmol/l). Es konnte aber bei Minute 30 signifikant tiefere Werte als bei Minute 90 und 120 beobachtet werden; $P=0,101$. Die Werte stiegen von $8,62 \pm 0,331$ mmol/l bei Minute 30 über $11,35 \pm 0,535$ mmol/l bei Minute 90 und schlussendlich konnte bei 120 Minuten ein Wert von $11,34 \pm 0,483$ mmol/l notiert werden.

Auch beim BE waren keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungen zu sehen; $P=0,182$, jedoch war ein kontinuierlicher Anstieg während der Anästhesiedauer zu beobachten; $P=0,04$. Bei der ersten Messung nach 30 Minuten lag der mittlere Wert bei $5,36 \pm 0,506$ mEq/l nach 90 Minuten bei $6,5 \pm 0,587$ mEq/l und nach 120 Minuten bei $6,11 \pm 0,512$ mEq/l.

Tabelle 4:

Mittelwert \pm SEM der Blutgasparameter und weiterer Blutwerte

		Mittelwerte \pm SEM		
		30min	90min	120min
PaCO ₂ [mmHg]	M	56,39 \pm 1,333	59,49 \pm 1,714	65,06 \pm 2,447
	R	57,22 \pm 1,277	59.19 \pm 1,297	59.50 \pm 2,548
PaO ₂ [mmHg]	M	146,36 \pm 15,816	138.71 \pm 15,246	106,13 \pm 6,243
	R	140,58 \pm 16,886	128.73 \pm 14,690	136.00 \pm 28,573
Glucose Blut [mmol/l]	M	8,44 \pm 0,452	10,58 \pm 0,660	11,08 \pm 0,553
	R	8,86 \pm 0,497	12,71 \pm 0,731	12,53 \pm 0,636
Laktat [mmol/l]	M	1,38 \pm 0,103	1,58 \pm 0,151	1,76 \pm 0,202
	R	1,53 \pm 0,115	2,21 \pm 0,213	1,90 \pm 0,367
pH []	M	7,34 \pm 0,005	7,32 \pm 0,008	7,32 \pm 0,014
	R	7,35 \pm 0,009	7,36 \pm 0,008	7,34 \pm 0,010
BE [mEq/l]	M	4,50 \pm 0,562	5,54 \pm 0,813	6,14 \pm 0,670
	R	6,46 \pm 0,813	7,64 \pm 0,742	6,00 \pm 0,00* * (nur 2 Werte)
THb [g/l]	M	11,06 \pm 0,471	11,97 \pm 0,579	12,68 \pm 1,066
	R	11,27 \pm 0,333	11,28 \pm 0,584	10,90 \pm 1.900

6.8. Aufwachphase

6.8.1. Zeit bis zum Stand

Grundsätzlich gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen M und R, $P=0,101$. In Gruppe M standen die Pferde im Mittel nach 54,5 Minuten (32 - 82 Minuten) und in Gruppe R nach 43,7 Minuten (21 - 85 Minuten). Auffällig war jedoch, dass in der Gruppe der Romifidinpferde 4 Probanden schon nach 32 Minuten standen, wobei hingegen in der Gruppe M zu diesem Zeitpunkt nur 1 Pferd stand.

6.8.2. Aufwach-Score und VAS

Die Qualität der Aufwachphase wurde unter anderem mittels eines „Scoring-Systems“ (1-5) bewertet. Es wurden 14 Pferde in der Medetomidin- und 12 Pferde in der Romifidindgruppe evaluiert. Das Pferd aus der Romifidin Gruppe, welches auf Grund von Kammerflimmern in der Aufwachbox verstarb, wurde nicht mitgezählt, da es zu keinem Aufstehversuch kam. Die Gruppe M hatte einen durchschnittlichen Score von 2,8 und die Gruppe R von 2,0. Bezüglich der Aufwachscores konnte man keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen feststellen; $P=0,122$.

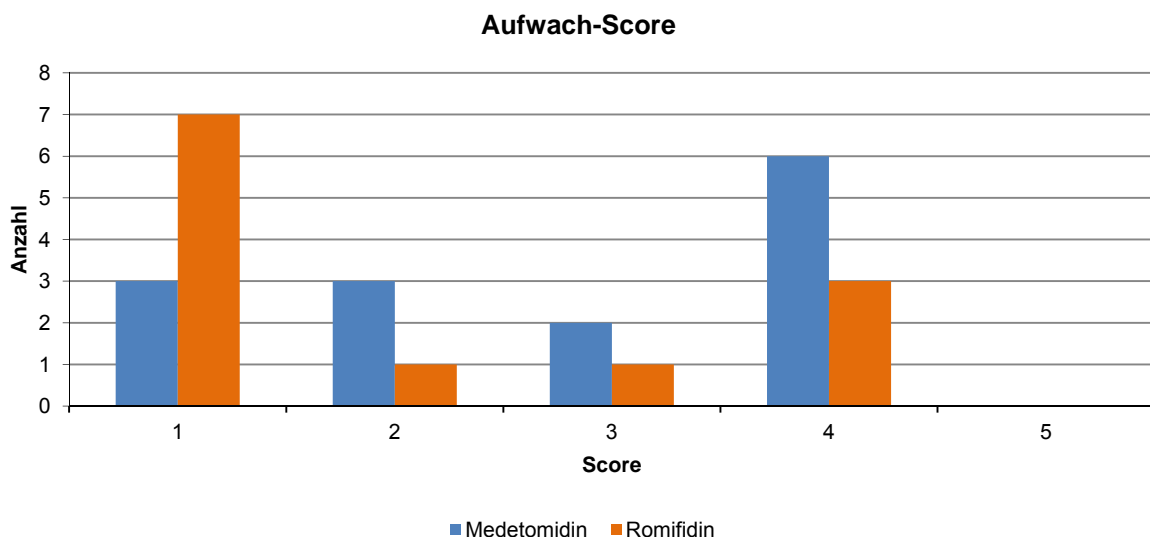


Abbildung 4:

Grafische Darstellung der einzelnen Score-Bewertungen in beiden Gruppen.
(1= sehr gut; 5= sehr schlecht; vgl. Tabelle 1)

Bezüglich VAS der Aufwachphase wurden 14 Pferde in der Medetomidin Gruppe und 11 Pferde (zwei Pferde kamen nicht in die Bewertung; ein Pferd verstarb während der Aufwachphase und ein Protokoll war nicht vollständig) in der Romifidin Gruppe bewertet. Die Gruppe M hatte einen Wert von $52,4 \pm 8,462$ (7 - 100 mm) und die Gruppe R von $44,4 \pm 10,867$ (0 - 93 mm). Bei dem Vergleich des VAS konnten keine signifikanten Unterschiede notiert werden; $P=0,448$.

7. Diskussion

7.1. Studienabbruch nach 27 Pferden

In dieser Studie war es das Ziel, die Wirkung von Romifidin im Rahmen einer „balanced anaesthesia“ während Isoflurananästhesie zu untersuchen und mit Medetomidin bezüglich der kardiovaskulären Nebenwirkungen, der MAC- Reduktion und der Aufwachphase zu vergleichen.

Grundsätzlich steigt die Aussagekraft einer Studie mit der Anzahl ihrer Probanden. In unserem Fall waren daher 30 Pferde in der Medetomidin Gruppe und 30 Pferde in der Romifidin Gruppe geplant. Dieser Plan konnte nicht vollständig umgesetzt werden. Die Studie musste nach insgesamt 27 Pferden abgebrochen werden. Dies aus verschiedenen Gründen.

Einer der Gründe war ein Todesfall eines Pferdes der Romifidin Gruppe während der Aufwachphase. Es war das zehnte Pferd der Studie. Das Gewicht des 16 Monate alten Pferdes betrug 380 kg und es wurde für den Eingriff in Rückenlage positioniert. Der Anästhesieverlauf bei diesem Pferd war sehr kompliziert. Es kam zu keinem Zeitpunkt zu einer stabilen Anästhesie. Schon zu Beginn der Anästhesie zeigte das Pferd Abwehrbewegungen und es musste Thiopental appliziert werden. In der Folge waren mehrere Thiopental- und Ketaminboli nötig, um die Anästhesietiefe aufrecht zu erhalten. Ebenfalls war der Kreislauf instabil, der Blutdruck niedrig und die Herzfrequenz ungewöhnlich hoch. Es musste Haes infundiert werden. In der Aufwachbox kam es bei der Extubation zum Atemstillstand und zu Kammerflimmern. Erfolglos wurde versucht das Pferd zu reanimieren (Atropin, Adrenalin, Herzmassage, künstliche Beatmung, Defibrillation). Das Pferd wurde anschliessend im Institut der Veterinärpathologie der Universität Zürich untersucht. Man fand hochgradige, multifokale, akute Blutungen im Bereich des Fasciculus atrioventricularis des His-Bündel im Myokard. Diese Veränderungen sind auf die Wiederbelebungsversuche zurückzuführen. Es waren sonst keine Befunde erhebbar, welche auf die Todesursache schliessen liessen. Es ist fraglich ob die Verabreichung von Romifidin einen Einfluss auf diese Entwicklung hatte und ob eventuell auch andere Faktoren des Versuchaufbaus ursächlich waren. Diese Frage ist im Nachhinein nicht zu beantworten.

Ein weiterer Grund, weshalb die Studie eingestellt wurde, war das gehäufte Auftreten von schwer kontrollierbaren Tachykardien während der Anästhesie. Diese konnte bei 4 Pferden in der Medetomidin Gruppe und bei 5 Pferden in der Romifidin Gruppe beobachtet werden. Diese zeigten eine kontinuierliche Steigerung der Herzfrequenz im Laufe der Anästhesie mit Werten von über 45 Schlägen pro Minute. Bei diesen Pferden handelte es sich mehrheitlich um jüngere Pferde. Das mittlere Alter der tachykarden Pferde der Gruppe M betrug 4,3 Jahre und der Gruppe R 3,2 Jahre. Viele dieser Pferde waren das erste Mal in ihrem Leben in einer neuen, ungewohnten Umgebung und waren einen so intensiven Umgang nicht gewohnt. Dadurch entstand bei vielen der Pferde ein hoher Level an Stress vor der Anästhesie, welcher sich unter Umständen auch in einer reduzierten Wasseraufnahme äusserte. Ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Stresslevel und einer reduzierter Wasseraufnahme konnte schon in anderen Studien gezeigt werden (Mars et al., 1992; Smith et al., 1996). Die so entstandene Dehydration kann das Auftreten einer Hypovolämie, als Folge eines Verlustes von Flüssigkeit aus dem Gefässsystem begünstigen (Muir und Hubbell, 2009). Dies kann dazu geführt haben, dass sich einige der Probanden schon vor Anästhesiebeginn in einem leicht hypovolämischen Status befanden. Dadurch kam es zu einer verminderten Vorlast des Herzens. Um den Herzauswurf aufrecht zu erhalten reagierte der Körper der Pferde mit einer Erhöhung der Herzfrequenz. Es werden auch mit dem am Tierspital Zürich üblichen Standardprotokoll vereinzelt Tachykardien beobachtet aber nie derart ausgeprägt und häufig. In der vorliegenden Studie wurde im Gegensatz zum normalerweise üblichen Standard 0,03mg/kg Acepromazin intravenös statt intramuskulär verabreicht. Zusätzlich könnte das Lithium, welches zur Herzauswurfmessung verabreicht wurde eine Rolle gespielt haben.

Acepromazin gehört zu den Phenothiazinen und wird häufig zur Prämedikation benutzt, da es die Mortalitätsrate bei Pferdeanästhesien heruntersetzt (Johnston et al., 2002). Die Verwendung von Acepromazin hat aber auch Nebenwirkungen auf das kardiovaskuläre System. Dessen Applikation führt über eine Dämpfung des Hypothalamus, einer Blockade der peripheren α 1-Adrenorezeptoren und einer Vasodilatation zu einem reduzierten Blutdruck (Walker und Geiser; 1986). Dieser Effekt ist dosisabhängig und es wurde gezeigt, dass Dosierungen von 0,05 bis

0,1 mg/kg Acepromazin den Blutdruck um 15 bis 20 mmHg senken können (Muir et al., 1979). Gerade beim dehydrierten und dadurch hypovolämischen Pferd kann die so verursachte Hypotension sehr ausgeprägt sein (Taylor und Clarke, 2007). Kompensatorisch zu dem Blutdruckabfall kann es zu einer Reflextachykardie kommen, welche besonders bei ängstlichen und gestressten Pferden auftritt (Muir und Hubbell, 2009).

Auch in unserer Studie handelte es sich bei den tachykarden Pferden vermehrt um jüngere, unerfahrene Tiere und es ist möglich, dass der potentiell hypovolämische Zustand der Tiere mit der Hypotension und einer stressbedingten Reflextachykardie bedingt durch das Acepromazin zusammenkam. Diese Faktoren können zu der genannten Tachykardie geführt haben.

Schon in anderen Studien bei denen Inhalationsanästhesien mit Medetomidin oder Romifidin Infusionen kombiniert wurden, kam es zu einer intramuskulären Anwendung von Acepromazin (Neges, 2003; Kalchofner et al., 2006; Ringer et al., 2007; Devisscher et al. 2010). In diesen Studien kam es im Vergleich zu unseren Untersuchungen zu weniger ausgeprägten Tachykardien. Parry et al. stellten 1982 fest, dass die intramuskuläre Applikation im Vergleich zur intravenösen Anwendung zu einem weniger plötzlichen Abfall des Blutdruckes führt. Dieser Umstand kann das gehäufte Auftreten von Tachykardien in unserer Studie erklären.

Schon in mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Lithiumdilutionstechnik eine geeignete Methode zur Herzauswurfmessung beim Pferd ist. Diese Technik liefert schnell genaue Messwerte und ist im Vergleich zu anderen Messmethoden weniger invasiv (Linton et al., 2000; Corley et al., 2003). Bei dem Lithiumchlorid handelt es sich um eine Indikatorsubstanz, welche vom Pferd nicht verstoffwechselt wird. Man konnte aufzeigen, dass die Verwendung von Lithiumchlorid beim nicht anästhesierten Pferd auch in hohen Dosierungen (60 mmol in einer Stunde verabreicht; vergleichbar mit 20 bis 27 Herzauswurfmessungen) zu keinen Veränderungen im Verhalten, EKG und Blutbild führt (Hatfield et al., 2001). In unserer Studie wurden pro Herzauswurfmessung Dosierungen von 1,5 mmol verwendet und es wurden mindestens 2 bis maximal 4 Messungen über 240 Minuten durchgeführt. Somit liegt die Menge des insgesamt verabreichten Lithiumchlorids weit unter der verwendeten Dosierung in der genannten Studie. In weiteren Untersuchungen beim Pferd unter Allgemeinanästhesie kombiniert mit einer

„balanced anaesthesia“ (Romifidin oder Medetomidin CRI) wurde der Herzauswurf mittels Lithiumdilutionstechnik ebenfalls ohne Erwähnung von Nebenwirkungen bestimmt (Ringer et al., 2007; Kalchofner et al., 2009; Devisscher et al., 2010). Es ist somit unwahrscheinlich, dass die Verwendung von Lithiumchlorid in unserer Studie zu der beschriebenen Tachykardie geführt hat.

7.2. Vergleich der kardiovaskulären Parameter

Es konnten keine signifikanten Veränderungen zwischen der Behandlung mit Medetomidin und Romifidin festgestellt werden. Jedoch im Laufe der Anästhesiedauer veränderten sich die kardiovaskulären Parameter.

Viele bisherige Studien mit $\alpha 2$ -Agonisten (unter Anderem von Clarke et. al., 1991) demonstrierten, dass es nach intravenöser Verabreichung von $\alpha 2$ -Agonisten beim Pferd zu einer anfänglichen dosisabhängigen Hypertension gefolgt von einer länger andauernden Hypotension kommt. Auch bei unseren Untersuchungen mit Romifidin und Medetomidin war dies zu beobachten.

Dies ist sicherlich in gewissem Masse auf den Effekt des $\alpha 2$ -Agonisten zurückzuführen. Des Weiteren führt das Acepromazin, welches wir intravenös bei der Prämedikation verabreicht haben, zu einem Blutdruckabfall in Folge peripherer Vasodilatation (Muir et al., 1979; Walker und Geiser, 1986).

Den grössten Einfluss hat hier jedoch die Inhalation von Isofluran, welches wie die meisten anderen Inhalationsanästhetika eine dosisabhängige Hypotension hervorruft. Dieser Blutdruckabfall entsteht sekundär zu einer peripheren Vasodilatation (Steffey und Howland, 1980; Steffey et al., 1987).

Den tiefsten Blutdruckparameter erreichten wir bei Minute 40 mit einem Wert von $71,49 \pm 1,48$ mmHg. Anschliessend stabilisierte sich der Blutdruck und stieg tendenziell wieder an. Hier kommt der Effekt der Flüssigkeitstherapie mit Ringer Laktat (5 – 10 ml/kg/h) und der Applikation von Dobutamin zum Tragen. Es wurden zu Beginn 0,5 mcg/kg/min Dobutamin infundiert um den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) zwischen 75 und 95 mmHg zu halten. Anschliessend wurde das Dobutamin nach Effekt dosiert. Dobutamin führt zu einer Erhöhung der

Herzauswurfes und des Blutdruckes und dadurch zu einer verbesserten Durchblutung der Muskulatur. De Vries et al. untersuchten 2009 den Effekt von Dobutamin auf das Herzkreislaufsystem von Pferden unter Isoflurananästhesie. Sie stellten fest, dass der Blutdruck direkt nach dem Beginn der Dobutamininfusion signifikant anstieg und befanden, dass die Gabe von Dobutamin eine effektive Behandlung von Hypotension beim mit Isofluran anästhesierten Pferd sei.

Nach der Verabreichung von $\alpha 2$ -Agonisten kann es durch eine erhöhte parasympathische Aktivität und einem damit verbundenen erhöhten vagalen Tonus zur Bradykardie kommen. Die Reduktion der Herzfrequenz ist auch schon nach Gabe kleiner Mengen von $\alpha 2$ -Agonisten zu sehen (Clarke und Hall, 1969).

Dieser Effekt war auch in den ersten 10 Minuten unserer Studie mit Medetomidin und Romifidin zu beobachten. Die Herzfrequenz stieg anschliessend kontinuierlich an. Dieser Anstieg lässt sich unter anderem mit der nachlassenden Wirkung des $\alpha 2$ -Agonisten Bolus erklären (England et al., 1992; Daunt und Steffey, 2002).

Ein Anstieg des PaCO_2 gegenüber den Normwerten, wie in unserer Studie auch zu beobachten, führt zu einer Erhöhung des Herzauswurfes meist durch einen Anstieg der Herzfrequenz (Wagner et al., 1990; Khanna et al., 1995). Ein Kohlendioxid-Partialdruck von bis zu 80 mmHg führt über eine Stimulation des Sympatikus zu diesem Effekt (Taylor und Clarke, 2007).

Zu einer Hyperkapnie während der Anästhesie kommt es vor allem durch die atemdepressive Wirkung des Isoflurans. Diese Wirkung ist Abhängig von der Dosis des Isoflurans und von der Dauer der Verabreichung (Brosnan et al., 2001).

7.3. MAC-Reduktion

Unter dem MAC versteht man die „minimum alveolar concentration“ eines Inhalationsanästhetikums bei 1 Atmosphäre Druck. Dieser von Merkel und Eger 1963 geprägte Begriff beschreibt die Potenz eines Inhalationsanästhetikums, denn er gibt die Konzentration eines Inhalationsanästhetikums in den Alveolen an, bei welcher 50 % der Patienten bei einer Hautinzision nicht mehr mit einer Abwehrbewegung reagieren. Der MAC wird durch verschiedene Faktoren reduziert. Unter anderem durch die Verabreichung von Medikamenten welche eine Dämpfung des ZNS

hervorrufen, wie auch Medetomidin und Romifidin. Kuhn et al. zeigten 2004, dass die Verabreichung von Romifidin während einer Isoflurananästhesie zu einer deutlichen Reduktion des MAC führte und auch beim Medetomidin gab es mehrere Studien welche eine MAC-Reduktion während Inhalationsanästhesien belegten (Bettschart-Wolfensberger et al., 2001; Neges, 2003).

Wir konnten mit den verwendeten Dosierungen keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zwischen den Gruppen Medetomidin und Romifidin bezüglich des endtidalen Isoflurans feststellen, womit wir auf eine ähnliche Wirkung auf den MAC in den getesteten Dosierungen schliessen können.

7.4. Vergleich der Blutgaswerte

Wie auch bei der vergleichenden Betrachtung der kardiovaskulären Parameter von Medetomidin und Romifidin, konnten wir keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Blutgaswerte feststellen.

Im Laufe der Anästhesie kam es im Vergleich zu den Normwerten, zu erhöhten arteriellen Kohlendioxid Drucken. Diese werden durch die atemdepressive Nebenwirkung des Isoflurans hervorgerufen (Brosnan et al., 2001). Dieser Effekt tritt bei allen Allgemeinanästhesien auf und lässt sich auf die genannte Depression von zentralen Atemzentren und eine Kohlenstoffdioxidretention zurückführen. Faktoren wie eine ungenügende Ventilation führen zu einem Anstieg des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes. Ausserdem wird der Grad der Hyperkapnie durch die Lagerung des Pferdes beeinflusst. Es konnte gezeigt werden, dass Pferde welche in Rückenlage positioniert wurden eine ausgeprägtere Hyperkapnie zeigten als solche welche auf der Seite gelagert wurden (Steffey et al., 1977; Day et al., 1995). In unserer Studie wurden in der Medetomidin Gruppe 8 von 14 Pferden und in der Romifidin Gruppe 12 von 13 Pferden in Rückenlage operiert.

7.5. Vergleich weiterer Blutwerte

Die Blutglukosewerte stiegen im Verlauf der Anästhesie. Dies lässt sich auf die Wirkung der $\alpha 2$ -Agonisten zurückführen, welche eine Verringerung der Insulinkonzentration im Serum (Tranquilli et al., 1984) und somit eine erhöhte Serumglukose herbeiführen.

Im Lauf der Anästhesie konnte auch ein erhöhter Basenüberschuss bedingt durch die Verabreichung des $\alpha 2$ -Agonisten und der damit verbundenen Diurese festgestellt werden.

Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Verwendung von $\alpha 2$ -Agonisten wie Xylazin oder Detomidin zu einer Diurese beim anästhesierten Pferd führt (Gasthuys et al., 1986; Steffey und Pascoe, 2002).

Thurmon et al., demonstrierten 1984 in ihrer Studie, dass die Verabreichung von 1,0 mg/kg Xylazin intravenös beim nicht anästhesierten Pferd zu einer Verdreifachung der Urinmenge führt. Auch in unserer Studie kam es zu einer gesteigerten Urinausscheidung.

Bedingt durch die Diurese kommt es zu einer gesteigerten Exkretion von Natrium, Kalium und Chlorid über den Urin (Trim und Hanson, 1986; Nunez et al., 2004). Dies führt wiederum zu einer gesteigerten Ausscheidung von H^+ -Ionen und einer Rückresorption von Bikarbonat und begünstigt damit das Entstehen einer metabolischen Alkalose und einem erhöhten Base Excess (Engelhardt und Breves, 1999).

7.6. Verabreichung von Ketamin- und Thiopental Boli

In beiden Gruppen wurde eine Applikation von Ketamin bei Nystagmus und von Thiopental bei Bewegungen des Pferdes während der Anästhesie vorgenommen. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Es wurden jedoch im Vergleich zu den im Tierspital Zürich üblichen Anästhesien mehr solche Boli benötigt. Zur Evaluation inwiefern wir eine MAC-Reduktion durch die Infusionen mit Medetomidin und Romifidin erreichen, wurden die Anästhesien so oberflächlich wie möglich gefahren. Dies kann dazu geführt haben, dass tendenziell mehr Boli gebraucht wurden. Auch wenn die Differenz der Applikationshäufigkeit von Thiopental zwischen den Gruppen nicht signifikant war fiel auf, dass die Romifidin Gruppe mit 4 Pferden mehr Thiopental benötigte als die Medetomidin Gruppe mit 2 Pferden. Es ist fraglich ob dies auf die Verwendung von Romifidin oder auf individuelle, temperamentbedingte Unterschiede der einzelnen Pferde zurückzuführen ist. In anderen Studien in denen Romifidin als CRI während Isoflurananästhesie verwendet wurde, kam es entweder zu keinem Einsatz von Thiopental oder es wurde auf Grund fehlender signifikanter Unterschiede nicht erwähnt (Kuhn et al., 2004; Devisscher et al., 2010).

7.7. Aufwachphase

Da Pferde Fluchttiere sind, versuchen sie häufig unmittelbar nach der Anästhesie aufzustehen. Sie befinden sich in einer ungewohnten Umgebung und haben unter Umständen Schmerzen von dem vorherigen Eingriff. Dazu kommen Anästhetika-induzierte Ataxien und potentielle Myo- und Neuropathien. Daher kann es zu unkoordinierten Aufstehversuchen kommen, welche unter Umständen schwerwiegende Folgen haben können. Diese reichen von oberflächlichen Verletzungen und Sehnenschäden bis zu irreparablen Frakturen. Daher ist es von grosser Wichtigkeit die Rahmenbedingungen der Anästhesie so optimal wie möglich zu gestalten. Die Wahl eines passenden Anästhesieprotokolls ist unter anderem eine Möglichkeit die Anästhesie und damit die anschliessende Aufwachphase positiv zu beeinflussen. In unserer Studie wurde untersucht inwiefern man mit einer Romifidin

CRI eine Verbesserung der Aufwachphase im Vergleich mit Medetomidin erreichen kann.

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen M und R bezüglich der Aufwachscores. Auffällig war jedoch, dass in Gruppe R 7 Pferde und in der Gruppe M nur 3 Pferde mit einem Score von 1 aufstanden. Mit einem Score von 4 standen in der Romifidingruppe 3 Pferde und in der Medetomidingruppe 6 Pferde auf. Man kann somit annehmen, dass die Pferde in der Romifidin Gruppe, nicht signifikant aber tendenziell besser aufstanden. In verschiedenen Untersuchungen konnte am sedierten Pferd gezeigt werden, dass Romifidin zu weniger Ataxie führt (Clarke et al., 1991; England et al., 1992). Die positive Wirkung auf die Aufwachphase durch Romifidin als CRI und zur Nachsedation konnte auch schon beim mit Isofluran anästhesierten Pferd beobachtet werden (Devisscher et al., 2010). Hier war der Unterschied zwischen der Romifidin Gruppe und der Kontrollgruppe zwar nicht statistisch signifikant, es kam aber in der Romifidingruppe zu weniger Ataxien und mehr Pferde standen im ersten Aufstehversuch.

Ein weiterer Faktor welcher die Qualität der Aufwachphase beeinflusst haben könnte ist die signifikant längere Anästhesiedauer in Gruppe M im Vergleich zu Gruppe R. Young und Taylor zeigten 1993 einen direkten Zusammenhang zwischen der Qualität der Aufwachphase und der Dauer der Anästhesie. Sie fanden heraus, dass es nach längeren Anästhesien zu signifikant schlechteren Aufwachphasen kam. Ausserdem demonstrierten sie, dass es nach längeren Aufwachphasen oft zu einer besseren Qualität der Aufstehversuche kam. Dies konnten auch Santos et al. 2003 in ihrer Studie zeigen. Diese Feststellung deckt sich allerdings nicht mit den Ergebnissen unserer Untersuchungen. Wir hatten zwar keine signifikant kürzeren Aufwachphasen in der Romifidin Gruppe, jedoch hatten wir den Eindruck, dass die Pferde im Vergleich zur Medetomidin Gruppe tendenziell schneller und koordinierter aufstanden. Ein Grund hierfür könnte die genannte weniger ataktische Wirkung des Romifidins sein. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass auch das individuelle Temperament des Pferdes einen grossen Einfluss auf die Qualität der Aufwachphase hat (Whitehair et al., 1993). Da die Anzahl an Pferden aus erläuterten Gründen in der vorliegenden Studie gering war, ist es wünschenswert den Effekt von Romifidin auf die Aufwachphase an einer grösseren Anzahl an Pferden detailliert zu untersuchen.

8. Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigte die Verwendung von Romifidin als Constant Rate Infusion (CRI) im Vergleich mit einer Medetomidin CRI während Isofluran Anästhesie beim Pferd keine signifikanten Unterschiede. Es fiel jedoch auf, dass es in beiden Gruppen vermehrt kardiovaskuläre Probleme und verhältnismässig schlechte Aufwachphasen gab. Es ist anzunehmen, dass die intravenöse Verwendung von Acepromazin und ein erhöhter Karbondioxid-Partialdruck zu diesem Phänomen geführt haben.

Es benötigt weitere Untersuchungen, mit einer grösseren Anzahl an Pferden um abschliessend zu beurteilen, ob eine Romifidin CRI eine geeignete Alternative zur Medetomidin CRI während Isofluran Anästhesie beim Pferd ist.

9. Literaturverzeichnis

E. J. ABRAHAMSEN, T. C. BOHANON, R. M. BEDNARSKI, J. A. HUBBELL,
W.W. MUIR

Bilateral arytenoid cartilage paralysis after inhalation anesthesia in a horse.

Journal of the American Veterinary Medical Association ; 1990 ; **197**(10) : 1363-1365

R. M. BERNE UND M. N. LEVY

Cardiovascular physiology.

St.Louis, Mosby ; 8. Edition ; 2001

S. BERTHELSEN UND PETTINGER

A functional basis for classification of alpha-adrenergic receptors.

Life Science ; 1977 ; **21** : 595-606

R. BETTSCHART- WOLFENSBERGER, N. JÄGGIN- SCHMUCKER, C. LENDL,
K. W. CLARKE

Minimal alveolar concentration of desflurane in combination with an infusion of medetomidine for the anaesthesia of ponies.

Veterinary Record ; 2001 ; **148** : 264-267

R. BETTSCHART- WOLFENSBERGER UND K. W. CLARKE

Pharmacokinetics and cardiopulmonary side effects of medetomidine in ponies.

Proceedings of the 6th International Congress for Veterinary Anesthesia ; 1997 ;

Thessaloniki, Greece : 118

L. A. BIDWELL, L. R. BRAMLAGE, W. A. ROOD

Equine perioperative fatalities associated with general anaesthesia at a private practice- a retrospective case series.

Veterinary Anaesthesia and Analgesia ; 2007 ; **34** : 23-30

R. J. BROSAN, A. IMAI, E. P. STEFFEY

Quantification of dose-depend respiratory depression in isoflurane-anesthetized horses.

Veterinary Anaesthesia and Analgesia ; 2001 ; **29** : 97-112

C. E. BRYANT

A study of the cardiovascular pharmacology of medetomidine.

PhD Thesis ; 1992 ; Universität London

C. E. BRYANT, G. C. W. ENGLAND, K. W. CLARKE

Medetomidine in the horse.

Journal of Veterinary Anaesthesia ; 1991a : 5

C. E. BRYANT, G. C. W. ENGLAND, K. W. CLARKE

Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in the horse.

Veterinary Record ; 1991b ; **129** : 421-423

J. M. CEDARBAUM UND AGHAJIAN

Noradrenergic neurons of the locus coeruleus: inhibition by epinephrine and activation by the alpha-antagonist piperazine.

Brain Research ; 1976 ; **112** : 413-419

K. W. CLARKE

Clinical pharmacology of medetomidine in the horse.

Dr. Med. Vet. Thesis ; 1988 ; Universität London

K. W. CLARKE, G. C. W. ENGLAND, L. GOOSSENS

Sedative and cardiovascular effects of romifidine, alone and in combination with butorphanol, in the horse.

Journal of the Association of Veterinary Anaesthetists ; 1991 ; **18** : 25-29

K. W. CLARKE UND L. W. HALL

Xylazine a new sedative for use in horses and cattle.

Veterinary Record ; 1969 ; **85** : 512-517

K. T. T. CORLEY, L. L. DONALDSON, M. M. DURANDO, E. K. BIRKS

Cardiac output technologies with special reference to the horse.

Journal of Veterinary internal Medecine ; 2003 ; **17** : 262-272

D. A. DAUNT UND E. P. STEFFEY

Alpha-2 adrenergic agonists as analgesics in horses.

The Veterinary Clinics, Equine Practice ; 2002 ; **43** : 27-29

L. E. DAVIS UND A. P. KNIGHT

Review of the clinical pharmacology of the equine digestive system.

Journal of Equine Medicine and Surgery ; 1977 : 27-35

T. K. DAY, J. S. GAYNOR, W. W. MUIR, R. M. BEDNARSKI, D. E. MASON

Blood gas values during intermittent positive pressure ventilation and spontaneous ventilation in 160 anesthetized horses positioned in lateral or dorsal recumbency.

Veterinary Surgery ; 1995 ; **24** : 266-276

L. DEVISSCHER, S. SCHAUVLIEGE, J. DEWULF, F. GASTHUYS

Romifidine as a constant rate infusion in isoflurane anaesthetized horses: a clinical study.

Veterinary Anaesthesia and Analgesia ; 2010 ; **37** : 425-433

O. DIETZ UND B. HUSKAMP

Handbuch Pferdepraxis.

Enke Verlag ; 1999; 2. Auflage : 109 und 868

T. B. DIZITIKI, L. J. HELLEBREKERS, P. VAN DIJK

Effects of intravenous lidocaine on isoflurane concentration, physiological parameters, metabolic parameters and stress-related hormones in horses undergoing surgery.

Journal of Veterinary Medicine A. ; 2003 ; **50** : 190-195

A. DOENICKE, J. KUGLER, M. MAYER, R. ANGSTER, P. HOFFMANN

Ketamin Racemat oder S(+)- Ketamin und Midazolam.

Anästhesist ; 1992 ; **41** : 610-618

T. J. DOHERTY UND D. L. FRAZIER

Effects of intravenous lidocaine on halothane MAC in Ponies.

Equine Veterinary Journal ; 1998 ; **30** : 340-343

T. DUKE, U. FILZEK, M. R. READ, E. K. READ, J. G. FERGUSON

Clinical observations surrounding an increased incidence of postanesthetic myopathy in halothane-anesthetized horses.

Veterinary Anaesthesia and Analgesia ; 2006 ; **33** : 122-127

C. I. DUNLOP, D. A. DAUNT, P. L. CHAPMAN, A. E. WAGNER, L. H. CLUETT, O. VAKKURI, ET AL.

Anesthetic potency of 3 steady-state plasma levels of detomidine in halothane-anesthetized horses.

Proceedings of the Fourth International Congress of Veterinary Anaesthesia ; 1991 ;

7

W. v. ENGELHARDT UND G. BREVES

Physiologie der Haustiere.

Enke Verlag ; 1. Auflage : 276-281

G. C. W. ENGLAND UND K. W. CLARKE

Alpha 2-adrenoceptor agonists in the horse- A review.

British Veterinary Journal ; 1996 ; **152** : 641-657

G. C. W. ENGLAND, K. W. CLARKE, L. GOOSSENS

A comparison of the sedative effects of three α_2 -adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse.

Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics ; 1992 ; **15** : 194-201

J. P. FIGUEIREDO, W. W. MUIR, J. SMITH, G. W. WOLFROM

Sedative and analgesic effects of romifidine in horses.

Journal of Applied Research in Veterinary Medicine ; 2005 ; **3** : 249-258

S. L. FREEMAN UND G. C. ENGLAND

Investigation of romifidine and detomidine for the clinical sedation of horses.

Veterinary Record ; 2000 ; **147** : 507-511

S. L. FREEMAN, I. M. BOWEN, R. BETTSCHART- WOLFENSBERGER, H. I. K. ALIBHAI, G. C. W. ENGLAND

Cardiovascular effects of romifidine in the standing horse.

Research in Veterinary Science ; 2002 ; **72** : 123-129

H. E. GARNER, J. F. AMEND, J. P. ROSBOROUGH

Effects of Bay Va 1470 on respiratory parameters in ponies.

Veterinary Medicine Small Animal Clinician ; 1971 ; **66** : 921-925

F. GASTHUYS, C. VANDENHENDE, A. DE MOOR

Study of some ionary parameters in horse serum and urine during halothane anaesthesia with xylazine premedication.

Zentralblatt für Veterinärmedizin ; 1986 ; **33** : 791-800

F. GASTHUYS, P. TERPSTRA, C. VANDENHENDE, A. DE MOOR

Hyperglycemia and diuresis during sedation with detomidine in the horse.

Journal of Veterinary Medicine ; 1987 ; **34** : 641-649

F. GASTHUYS, A. DE MOOR, D. PARMENTIER

Hemodynamic changes during sedation in ponies.

Veterinary Research Communications ; 1990 ; **14** : 309-327

F. GASTHUYS, A. DE MOOR, D. PARMENTIER

Influence of dopamine and dobutamine on the cardiovascular depression during a standard halothane anaesthesia in dorsally recumbent, ventilated ponies.

Journal of Veterinary Medicine ; 1991 ; **38** : 494-500

J. L. GRANDY, E. P. STEFFEY, D. S. HODGSON, M. J. WOLINER

Arterial hypotension and the development of postanesthetic myopathy in halothane-anesthetized horses.

American Journal of Veterinary Research ; 1987 ; **48** : 192-197

J. L. GRANDY, D. S. HODGSON, C. I. DUNLOP, P. L. CHAPMAN, R. B. HEATH

Cardiopulmonary effects of ephedrine in halothane-anesthetized horses.

Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics ; 1989 ; **12** : 389-396

D. A. GROSENBAUGH UND W. W. MUIR

Cardiorespiratory effects of sevoflurane, isoflurane and halothane in horses.

American Journal of Veterinary Research ; 1998 ; **59** : 101-106

A. E. GÜDEL

Third stage ether anesthesia: A subclassification with significance of position and movement of the eyeball.

Pennsylvania Medical Journal XXIV ; 1920 : 375-280

L. HALL, J. GILLESPIE, W. TAYLOR

Alveolar-arterial oxygen tension differences in anaesthetized horses.

British Journal of Anaesthesia ; 1968 ; **40** : 560-568

R. L. HAMLIN, W.L. KLEPINGER, K. W. GILPIN, C. R. SMITH

Autonomic control of heart rate in the horse.

American Journal of Physiology ; 1972 ; **222** : 976-978

D. HAMM, P. TURCHI, W. JOCHLE

Sedative and analgesic effects of detomidine and romifidine in horses.

Veterinary Record ; 1995 ; **136** : 324-327

C. L. HATFIELD, W. N. MCDONELL, K. A. LEMKE, W. D. BLACK

Pharmacokinetics and toxic effects of lithium chloride after intravenous administration in conscious horse.

American Journal of Veterinary Research ; 2001 ; **62** : 1387-1392

P. E. HOFFMAN

Clinical evaluation of xylazine as a chemical restraining agent, sedative and analgesic in horses.

Journal of American Veterinary Medicine Association ; 1974 ; **164** : 42-45

K. A. HOUP

The characteristics of equine sleep.

Equine Practice ; 1980 ; **2** : 8-17

W. H. HSU, C. E. HANSON, F. B. HEMBROUGH, D. D. SCHAFFNER

Effects of idazoxan, tolazoline and yohimbine on xylazine-induced respiratory changes and central nervous system depression in ewes.

American Journal of Veterinary Research ; 1989 ; **50** : 1570-1573

J. JEDRUCH, Z. GAJEWSKI, J. KUUSAAARI

The effect of detomidine hydrochloride on the electrical activity of the uterus in pregnant mares.

Acta Veterinaria Scandinavica ; 1989 ; **30** : 307-311

W. JOCHLE UND D. HAMM

Sedation and analgesia with Domosedan (detomidine hydrochloride) in horses : dose response studies on efficacy and its duration.

Acta Veterinaria Scandinavica ; 1986 ; **82** : 69-84

W. JOCHLE, J. N. MOORE, J. BROWN, G. J. BACKER, J. E. LOWE, S. FUBINI

Comparison of detomidine, butorphanol, flunixin meglumine and xylazine in clinical cases of equine colic.

Equine Veterinary Journal ; 1989 ; **7** : 111-116

G. M. JOHNSTON, J. K. EASTMENT, J. L. N. WOOD, P. M. TAYLOR

The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of Phases 1 and 2.

Veterinary Anaesthesia and Analgesia ; 2002 ; **29** : 159-170

R. S. JONES UND L.E. YOUNG

Medetomidine premedication in dogs and its reversal atipamezole.

Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum ; 1991 ; **87** : 165-167

A. K. KHANNA, W. N. MCDONELL, D. H. DYSON, P. M. TAYLOR

Cardiopulmonary effects of hypercapnia during controlled intermittent positive-pressure ventilation in the horse.

Canadian Journal of Veterinary Research ; 1995 ; **59** : 213-221

K. S. KALCHOFNER, S. K. RINGER, J. BOLLER, S. B. R. KÄSTNER, C. LISCHER,
R. BETTSCHART- WOLFENSBERGER

Clinical assessment of anesthesia with isoflurane and medetomidine in 300 equidae.
Pferdeheilkunde ; 2006 ; **22** : 1-6

D. D. KERR, E. W. JONES, K. HUGGINS, W. C. EDWARDS

Sedative and other effects of xylazine given intravenously to horses.

American Journal of Veterinary Research ; 1972 ; **33** : 525-532

L. KLEIN

Anesthetic complications in the horse.

The Veterinary clinics of North America, Equine Practice ; 1990 ; **6** : 665-692

M. KUHN, L. KÖHLER, A. FENNER

Isofluran- Reduktion und Beeinflussung kardiovaskulärer und pulmonaler Parameter durch kontinuierliche Romifidininfusion während der Narkose bei Pferden- Eine klinische Studie.

Pferdeheilkunde ; 2004 ; **20** : 511-516

S. Z. LANGER

Presynaptic regulation and catecholamine release.

Biochemical Pharmacology ; 1974 ; **123** : 1793-1800

M. P. LARENZA, S. K. RINGER, A. P. KUTTER, A. CONROT A, R. THEURILLAT, M. KUMMER, W. THORMANN, R. BETTSCHART-WOLFENSBERGER

Evaluation of anesthesia recovery quality after low-dose racemic or S-ketamine infusions during anesthesia with isoflurane in horses.

American Journal of Veterinary Research ; 2009 ; **70**(6) : 710-718

K. A. LEMKE

Anticholinergics and sedatives. In W. J. Tranquilli, J. C. Thurmon, K. A. Grimm, editors

Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and analgesia, ed 4 ; 2007 : 210-224

R. A. LINTON, L. E. YOUNG, D. J. MARLIN, K. J. BLISSITT, J. C. BREARLEY, M. M. JONAS, T. K. O'BRIEN, N. W. LINTON, D. M. BAND, C. HOLLINGWORTH, R. S. JONES

Cardiac output measured by lithium dilution, thermodilution, and transesophageal Doppler echocardiography in anesthetized horses.

American Journal of Veterinary Research ; 2000 ; **61** : 731-737

J. E. LOWE UND J. HILFIGER

Analgetic and sedative effects of detomidine in a colic model: blind studies on efficacy and duration of effects.

Proceedings of the American Association of Equine Practitioners ; 1984 ; **30** : 225-234

J. E. LOWE UND J. HILFIGER

Analgesic and sedative effects of detomidine compared to xylazine in a colic model using iv and im routes of administration.

Acta Veterinaria Scandinavica ; 1986 ; **82** : 69-84

L. A. MARS, H. E. KIESLING, T. T. ROSS, J. B. ARMSTRONG, L. MURRAY

Water acceptance and intake in horses under shipping stress.

Journal of Equine Veterinary Science ; 1992 ; **12** : 17-20

M. MAZE UND W. TRANQUILLI

Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia.

Anesthesiology ; 1991 ; **74** : 581-605

F. B. MCCASHIN UND A. A. GABEL

Evaluation of Xylazine as a sedative and preanaesthetic agent in horses.

American Journal of Veterinary Research ; 1975 ; **36** : 1421-1429

P. MCGREEVY, C. N. HAHN, A. N. MCLEAN

Equine behaviour : a guide for veterinarians and equine scientists.

Saunders, London ; 2004

G. MERKEL UND E. I. EGER

A comparative study of halothane and halopropane anesthesia : including method for determining equipotency.

Anesthesiology ; 1963 ; **24** : 346-357

A. M. MERRITT, M. L. CAMBELL-THOMPSON, S. LOWERY

Effect of xylazine treatment on equine proximal gastrointestinal tract myoelectrical activity.

American Journal of Veterinary Research ; 1989 ; **50** : 945-950

Y. MOENS , F. LANZ , M. G. DOHERR, U. SCHATZMANN

A comparison of the antinociceptive effects of xylazine, detomidine and romifidine on experimental pain in horses.

Veterinary Anaesthesia and Analgesia ; 2003 ; **30** : 183-190

W. W. MUIR, R. T. SKARDA, W. C. SHEEHAN

Hemodynamic and respiratory effects of a xylazine- acetylpromazine drug combination in horses.

American Journal of Veterinary Research ; 1979 ; **40** : 1518-1522

W. W. MUIR UND J. A. HUBBELL

Equine Anaesthesia,

St. Louis, Mosby Year Book ; 1991 : 461-463

W. W. MUIR UND J. A. HUBBELL

Equine Anesthesia, Monitoring and Emergency Therapy,

Saunders, Second Edition ; 2009 : 11-36

W. W. MUIR UND J. A. HUBBELL

Equine Anesthesia, Monitoring and Emergency Therapy,

Saunders, Second Edition ; 2009 : 37-100

W. W. MUIR UND J. A. HUBBELL

Equine Anesthesia, Monitoring and Emergency Therapy,

Saunders, Second Edition ; 2009 : 142

W. W. MUIR UND J. A. HUBBELL

Equine Anesthesia, Monitoring and Emergency Therapy,

Saunders, Second Edition ; 2009 : 187

W. W. MUIR UND J. A. HUBBELL

Equine Anesthesia, Monitoring and Emergency Therapy,

Saunders, Second Edition ; 2009 : 330

W. W. MUIR UND J. A. HUBBELL

Equine Anesthesia, Monitoring and Emergency Therapy,

Saunders, Second Edition ; 2009 : 411

W. W. MUIR UND R. SAMS

Effects of ketamine infusion on halothane minimale concentration in horses.

American Journal of Veterinary Research ; 1992 ; **53** : 1802-1806

K. NEGES

Einfluss einer Medetomidininfusion auf die Isoflurananästhesie beim Pferd.

Dr. Med. Vet. Thesis ; 2003 ; Universität Zürich

E. NUNEZ, E. P. STEFFEY, L. OCAMPO, A. RODRIGUEZ ; A. A. GARCIA

Effects of α_2 -adrenergic receptor agonists on urine production in horses deprived of food and water.

American Journal of Veterinary Research ; 2004 ; **65** : 1342-1346

K. OTTO UND E. DEEGEN

Methoden der Narkosetiefenbestimmung beim Pferd- I. Klinische Parameter

Pferdeheilkunde ; 1994 ; **10** : 267-269

P. W. PARRY, G. A. ANDERSON, C. G. GAY

Hypotension in the horse induced by acepromazine maleate.

Australian Veterinary Journal ; 1982 ; **59** : 148

B. POULSEN NAUTRUP

Clinical trial of the imino-imidazoline derivative STH 2130 as a sedative in comparison with acepromazine (sedalin) and as a pre-anaesthetic in horses.

Dr. Med. Vet. Thesis ; 1988 ; Universität Bern

H. ROHRBACH, T. KORPIVAARA, U. SCHATZMANN, C. SPADAVECCHIA

Comparison of the effects of the alpha-2 agonists detomidine, romifidine and xylazine on nociceptive withdrawal reflex and temporal summation in horses.

Veterinary Anaesthesia and Analgesia ; 2009 ; **36** : 384-395

S. K. RINGER, K. KALCHOFNER, J. BOLLER, A. FÜRST, R. BETTSCHART-WOLFENSBERGER

A clinical comparison of two anaesthetic protocols using lidocaine or medetomidine in horses.

Veterinary Anaesthesia and Analgesia ; 2007 ; **34** : 257-268

J. A. RUTKOWSKI, S. C. EADES, J. N. MOORE

Effects of xylazine butorphanol on cecal arterial blood flow, cecal mechanical activity and systemic hemodynamics in horses.

American Journal of Veterinary Research ; 1991 ; **52** : 1153-1158

M. SANTOS, M. FUENTE, P. GARCIA-ITURRALDE, R. HERRAN, J. LOPEZ-SANROMAN, F.J. TENDILLO

Effects of alpha-2 adrenoceptor agonists during recovery from isoflurane anaesthesia in horses.

Equine Veterinary Journal ; 2003 ; **35** : 170-175

U.SCHATZMANN UND P. GIRARD

[Anaesthesia in the horse].

Tierärztliche Praxis ; 1984 ; **12** : 323-328

U. SCHATZMANN, H. JOSSECK, J.L. STAUFFER, ET AL.

Effects of alpha – agonists on intrauterine pressure and sedation in horses: comparison between detomidine, romifidine and xylazine.

Zentralblatt für Veterinärmedizin A ; 1994 ; **54** : 523-529

M. SCHEININ UND E. MACDONALD

An introduction of the Pharmacology of alpha2adrenoreceptors in the central nervous system.

Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum ; 1989 ; **85** : 11-19

C. E. SHORT, N. MATTHEWS, R. HARVEY, C. L. TYNER

Cardiovascular and pulmonary function studies of a new sedative/analgetic (detomidine/ Domosedan) for use alone in horses or as a praeanaesthetic.

Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum ; 1986 ; **82** : 138-155

B. L. SMITH, J. H. JONES, W. J. HORNOF, J. A. MILES, K. E. LONGWORTH,
N. H. WILLITS

Effects of road transport on indices of stress in horses.

Equine Veterinary Journal ;1996 ; **28** : 446-454

E. P. STEFFEY, J. D. WHEAT, D. M. MEAGHER, R. D. NORRIE, J. MCKNEE,
M. BROWN, J. ARNOLD

Body position and mode of ventilation influences arterial pH, oxygen, and carbon dioxide tension in halothane-anesthetized horses.

American Journal of Veterinary Research ; 1977 ; **38** : 379-382

E. P. STEFFEY UND D. J. HOWLAND

Comparison of circulatory and respiratory effects of isoflurane and halothane anesthesia in horses.

American Journal of Veterinary Research ; 1980 ; **39** : 821-825

E. P. STEFFEY, A. B. KELLY, T. B. FARVER, M. J. WOLINER

Cardiovascular and respiratory effects of acetylpromazine and xylazine on halothane anesthetized horses.

Journal of Veterinary Pharmacological Therapy ; 1985 ; **8** : 290-302

E. P. STEFFEY, C. L. DUNLOP, T. B. FARVER, M. J. WOLINER, L. J. SCHULZ

Cardiovascular and respiratory measurements in awake and isoflurane-anesthetized horses.

American Journal of Veterinary Research ; 1987 ; **48** : 7-12

E. P. STEFFEY, P. J. PASCOE, M. J. WOLINER, E. R. BERRYMAN

Effects of xylazine hydrochloride during isoflurane- induced anestheis in horses.

American Journal of Veterinary Research ; 2000 ; **61** : 1225-1231

E. P. STEFFEY UND P. J. PASCOE

Detomidine reduces isoflurane anesthetic requirement (MAC) in horses.

Veterinary Anaesthesia and Analgesia ; 2002 ; **29** : 223-227

G. F. STEGMANN UND A. LITTLEJOHN

The effect of lateral and dorsal recumbency on cardiopulmonary function in the anaesthetized horse.

Journal of the South African Veterinary Association ; 1987 ; **58** : 21-27

J. A. STICK, C. C. CHOU, F. J. DERKSON, W. A. ARDEN

Effects of xylazine on equine intestinal vascular resistance, motility, compliance and oxygen consumption.

American Journal of Veterinary Research ; 1987 ; **48** : 198-203

T. H. SVENSSON, B. S. BUNNEY AND G.K. AGHAJANIAN

Inhibition of both noradrenergic and serotonergic neurons in brain by the alpha-adrenergic agonist clonidine.

Brain Research ; 1975 ; **92** : 291-306

P. M. TAYLOR UND K. W. CLARKE

Handbook of equine anaesthesia.

Saunders, London ; 2007 : 80-81

P. M. TAYLOR UND K. W. CLARKE

Handbook of equine anaesthesia.

Saunders, London ; 2007 : 130-131

P. M. TAYLOR UND K. W. CLARKE

Handbook of equine anaesthesia.

Saunders, London ; 2007 : 133

P. M. TAYLOR UND K. W. CLARKE

Handbook of equine anaesthesia.

Saunders, London ; 2007 : 135-137

P. M. TAYLOR UND K. W. CLARKE

Handbook of equine anaesthesia.

Saunders, London ; 2007 : 150

P. M. TAYLOR UND K. W. CLARKE

Handbook of equine anaesthesia.

Saunders, London ; 2007 : 156

J. C. THURMON, E. P. STEFFEY, J. G. ZINKL, M. J. WOLINER, D. J. HOWLAND

Xylazine causes transient dose-related hyperglycemia and increased urine volumes in mares.

American Journal of Veterinary Research ; 1984 ; **45** : 224-227

W. J. TRANQUILLI, J. C. THURMON, C. A. NEFF- DAVIS, L. E. DAVIS, G. J. BENSON, W. HOFFMAN, ET AL.

Hyperglycemia and hypoinsulinemia during xylazine- ketamine anesthesia in thoroughbred horses.

American Journal of Veterinary Research ; 1984 ; **45** : 11-14

C. M. TRIM UND R. R. HANSON

Effects of xylazine on renal function and plasma glucose in ponies.

Veterinary Record ; 1986 ; **118** : 65-67

O. VAINIO

Detomidine, a new sedative and analgetic drug for veterinaray use.

Pharmacological and clinical studies in laboratory animals, horse and cattle.

Dr. med. vet. Thesis ; 1985 ; Helsinki

A.VALVERDE, C. GUNKELT, T. J. DOHERTY, S. GIGUÈRE, A. S. POLLAK

Effect of constant rate infusion of lidocaine on the quality of recovery from sevoflurane or isoflurane general anaesthesia in horses.

Equine Veterinary Journal ; 2005 ; **37** : 559-564

R. VIRTANEN, H. RUSKOAHO, L. NYMAN

Pharmacological evidence for the involvement of alpha-2 adrenoceptors in the sedative effect of detomidine, a novel sedative-analgesic.

Pharmacological Therapy ; 1985 ; **8** : 30-37

K. VOEGTLI

Studies on the sedative and analgesic effects of an alpha2adrenoceptor agonist in horses.

Dr. med. vet. Thesis ; 1988 ; University of Berne

A. DE VRIES, J. C. BREARLEY, P. M. TAYLOR

Effects of dobutamine on cardiac index and arterial blood pressure in isoflurane-anaesthetized horses under clinical conditions.

Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics ; 2009 ; **32** : 353-358

A. E. WAGNER, W. W. MUIR, K. W. HINCHCLIFF

Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses.

American Journal of Veterinary Research ; 1991 ; **52** : 651-657

A. E. WAGNER, R. M. BEDNARSKI, W. M. MUIR

Hemodynamic effects of carbon dioxide during intermittent positive-pressure ventilation in horses.

American Journal of Veterinary Research ; 1990 ; **51** : 1922-1929

A. E. WAGNER

Balancing total intravenous anesthesia and inhalant anesthesia in horses.

AAEP Proceedings Las Vegas ; 2009 ; 55

M. WALKER, D. GEISER

Effects of acetylpromazine on the hemodynamics of the equine metatarsal artery, as determined by two-dimensional real-time and pulsed Doppler ultrasonography.

American Journal of Veterinary Research ; 1986 ; **47** : 1075-1078

A. E. WATERMAN, A. NOLAN, A. LIVINGSTON

Influence of idazoxan on the respiratory blood gas changes induced by alpha 2-adrenoceptor agonist drugs in conscious sheep.

Veterinary Record ; 1987 ; **121** : 105-107

K. J. WHITEHAIR, E. P. STEFFEY, N. H. WILLITS, M. J. WOLINER

Recovery of horses from inhalation anesthesia.

American Journal of Veterinary Research ; 1993 ; **54** : 978-981

H. J. WINTZER, D. KRAUSE, CH. SIEDENTOFF, H. H. FREYM

Clonidin als Sedativum beim Pferd.

Tierärztliche Wochenschrift ; 1985 ; **98** : 190-193

K. YAMASHITA, S. TSUBAKISHITA, S. FUTAOKA, I. UEDA, H. HAMAGUCHI, T.

SENO, S. KATHO, Y. IZUMISAWA, T. KOTANI, W. W. MUIR

Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine, and xylazine in horses.

Journal of Veterinary Medical Science ; 2000 ; **62** : 1025-1032

K. YAMASHITA, W. W. MUIR, S. TSUBAKISHITA, E. ABRAHAMSEN, P. LERCH, Y.

IZUMISAWA, T. KOTANI

Infusion of guaifenesin, ketamine, and medetomidine in combination with inhalation of sevoflurane versus inhalation of sevoflurane alone for anesthesia of horses.

American Journal of Veterinary Research ; 2002 ; **221**(8) : 1150-1155

S. S. YOUNG UND P. M. TAYLOR

Factors influencing the outcome of equine anaesthesia: a review of 1,314 cases

Equine Veterinary Journal ; 1993 ; **25** : 147-151

L. E. YOUNG, K. J. BLISSITT, R. E. CLUTTON, V. MOLONY

Temporal effects of an infusion of dopexamine hydrochloride in horses anesthetized with halothane.

American Journal of Veterinary Research ; 1997 ; **58** : 516-523

10. Danksagungen

Meinen herzlichen Dank möchte ich allen aussprechen, die mir bei der Vollendung dieser Arbeit geholfen haben.

Namentlich möchte ich mich bedanken bei:

Frau Prof. Dr. Dr. med. vet. R. Bettschart- Wolfensberger für die Überlassung des Themas und die freundliche sowie ausdauernde Unterstützung und Beratung bei der Ausführung der Arbeit.

Frau Dr. med. vet. PhD S. Ringer für die geduldige Betreuung bei der Erstellung der Arbeit als auch für die notwendige Hilfe in der Statistik.

Frau Prof. Dr. med. vet. N. Borel für die Übernahme des Korreferates.

Dem ganzen Team der Anästhesiologie des Tierspitals Zürich für die herzliche Unterstützung und Hilfsbereitschaft.

Allen Mitarbeitern der Pferdeklunik für die Mithilfe und die freundliche Zusammenarbeit.

Meiner Familie und meinen Freunden für den Rückhalt und die anspornenden Worte wenn sie nötig waren.

Und zu guter Letzt meinem Mann, der mich in die Geheimnisse des Excelprogrammes eingeweiht hat und mich geduldig und verständnisvoll durch die Höhen und Tiefen im Lauf der Erstellung dieser Arbeit begleitet hat.

11. Lebenslauf

Personalien

Name: von Rotz-Ruijter
Vorname: Saskia
Geburtsdatum: 21. März 1981
Geburtsort: Steinheim, Deutschland
Nationalität: Niederlande

Ausbildung

1989-1994 Primarschule in Plasselb (FR), 1-5. Schuljahr
1994-1995 Sekundarschule, Plaffeien (FR), 6. Schuljahr
1995-1996 Sekundarschule, Laufenburg (AG), 7-9. Schuljahr
1996-2001 Abitur, Bad Säckingen (Deutschland), 9- 13. Schuljahr
2002-2008 Studium der Veterinärmedizin an der Vetsuisse-Fakultät
Universität Zürich, Schweiz
Oktober 2008 Staatsexamen an der Vetsuisse-Fakultät
Universität Zürich, Schweiz
2010-2011 Weiterbildung zur Tierchiropratikerin IAVC, Sittensen,
Deutschland

Berufliche Tätigkeiten

2009/ 01-03 Assistenzstelle in der Tierarztpraxis Englisch,
Simmelsdorf, Deutschland
2009/ 04-
2010/ 06 Assistenzstelle in der Tierarztpraxis Gabrin,
Albführen/Dettighofen, Deutschland
2010/ 07-
2010/ 09 Assistenzstelle an der Pferdeklinik der Vetsuisse-Fakultät
Universität Zürich, Schweiz
Abteilung Anästhesiologie
2011/ 01- Aufnahme selbständige Tätigkeit als Tierärztin, Chiropraktikerin
2013/ 03- Assistenzstelle in der Kleintierpraxis Dr. med. vet. Petracca,
Wallisellen, Schweiz